ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1982 THESE : 100

CHOIX DE TESTS POUR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1982
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Didier, Patrice PEIX
Né le 1er Février 1953 à GENEVE (Suisse)

MEMBRES DU JURY

Président : Monsieur FEDOU
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : Monsieur GUELFI
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Monsieur RICO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
OREGON
LIBR.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0084

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1982 THESE : 100

CHOIX DE TESTS POUR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1982
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Didier, Patrice PEIX
Né le 1er Février 1953 à GENEVE (Suisse)

MEMBRES DU JURY

Président : Monsieur FEDOU
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : Monsieur GUELFI
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Monsieur RICO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire : ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires : ..... MM. BRIZARD
..... SAURAT
..... GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT
CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire : ..... Mme BURGAT-SACAZE
Maître-Assistant : ..... M. PETIT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

Professeur titulaire : ..... MM. RICO
Professeur sans chaire : ..... BRAUN
Maître-Assistant : ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire : ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant : ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant : ..... SAUTET

Organogenèse - Tératologie
Anatomie Générale - Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THÉRAPEUTIQUE

Professeur titulaire : ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire : ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé : ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie - Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOIRE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire : ..... MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire : ..... CABANIE
Maître-Assistant : ..... MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIÈNE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire : ..... MM. LABIE
Maître de Conférence : ..... EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé : ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire : ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences : ..... FRANC
Maître Assistant : ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Écologie - Parasitologie externe -
Dermatologie Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MÉDICALE DES ÉQUIDÉS ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire : ..... MM. LESCURE
Maitre de Conférences : ..... GUELFI
Maitre Assistant : ..... REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Équidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MÉDICALE DU BÉTAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire : ..... MM. TOURNUT
Maitre de Conférences : ..... BEZILLE
Maitre Assistant : ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire : ..... MM. CAZIEUX
Maitre de Conférences : ..... GENEVOIS
Maitre Assistant : ..... AUTEFAGE
Maitre Assistant : ..... FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale - Radiologie -
Technique chirurgicale - Anesthésiologie - Pathologie Chirurgicale -
Traumatologie - Podologie orthopédique - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire : ..... MM. FERNEY
Professeur sans chaire : ..... ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle -
Sémiologie et propedeutique - Pathologie de la Reproduction -
Obstétrique et pathologie du nouveau-né Clinique -
Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LÉGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire : ..... MM. CHANTAL
Maitre Assistant : ..... PICAVET

Épidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation sanitaire - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire : ..... MM. LAUTIE
Maitre Assistant : ..... PELLERIN
Maitre Assistant : ..... MILON

Microbiologie - Immunologie -
Pathologie Générale

CHAIRE D'ÉLEVAGE ET ÉCONOMIE

Professeur titulaire : ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire : ..... DARRE
Maitre Assistant : ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale - Extérieur - Zootechnie et économie générales -
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques, Economie de l'Élevage et des Productions animales -
Insémination artificielle - Organisation de l'Élevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire : ..... MM. FALIU
Professeur sans chaire : ..... GRIESS
Maitre Assistant : ..... ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de a Faculté en date du 10 mai 1981 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924.)

A MES PARENTS
pour tout l'amour qu'ils m'ont donné

A MA FEMME

A MES AMIS

AU DOCTEUR VETERINAIRE R. RICHARD
pour sa sollicitude et ses conseils
éclairés

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FEDOU
de l'Université Paul Sabatier
de TOULOUSE.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur GUELFI
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de TOULOUSE.

Qui a bien voulu nous proposer ce sujet de thèse et qui nous a aidé à le réaliser dans les meilleures conditions.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueuse amitié.

Monsieur le Professeur RICO
de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de TOULOUSE.

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remerciements.

CHOIX DE TESTS POUR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN

PLAN

INTRODUCTION .....p 1

I - RAPPEL DES ELEMENTS FONDAMENTAUX DE PHYSIOLOGIE HEPATIQUE. CLASSIFICATION DES TESTS DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE.....p 3

1-1-FONCTION DE SECRETION ET D'EXCRETION DU FOIE .....p 4
1-1-1- Sels et pigments biliaires .....p 4
1-1-2- La fonction de détoxification : les tests de clairance .....p 6

1-2-ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME PROTEIQUE .....p 7

1-3-ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE .....p 8

1-4-ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME LIPIDIQUE .....p 9

1-5-FOIE ET ENZYMES .....p 9
1-5-1- Enzymes propres au fonctionnement même de l'hépatocyte .....p 10
1-5-2- Enzymes synthétisées dans le foie et utilisées par voie biliaire .....p 12
1-5-3- Enzymes synthétisées dans le foie et utilisées dans l'organisme .....p 12

1-6-CLASSIFICATIONS DES TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE.....p 12
1-6-1-"Classification de FAUVERT" .....p 13
1-6-2-"Classification de DESBORDES" .....p 13
1-6-3-"Classification de NYSSEN et DORCHE" .....p 15
1-6-4-"Classification de SICOT" .....p 16

1-6-5-"Classification de CORNELIUS et KANEKO" .....p 16
1-6-6-"Classification de BOURDEAU et MORAILLON" .....p 18
1-6-7-"Classification retenue" .....p 19

II - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES TESTS REALISES CHEZ LE CHIEN. PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET SPONTANEE. ..... p 21

2-1- TESTS DE LA FONCTION BILIAIRE ET DE LA CHOLESTASE ...p 21
2-1-1- Evaluation de la bilirubinurie.....p 21
2-1-2- Dosage de la bilirubine sérique .....p 22
2-1-3- Recherche des sels biliaires dans l'urine et dans le sang .....p 23
2-1-4 Dosage du cholestérol total (C.T.) , du cholestérol estérifié (C.E.),et valeur du rapport C.E/C.T. .....p 23
2-1-5- Dosage de la P.A.L. et de la G.G.T. .....p 24
2-1-6- Les tests de clairance .....p 27

2-2- TESTS D'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE .....p 29
2-2-1- Dosage de l'albumine sérique et valeur du rapport albumine / globuline (alb /glob).....p 29
2-2-2- Dosage des facteurs plasmatiques de coagulation.p 29
2-2-3- Dosage du cholestérol estérifié (C.E.) et valeur du rapport C.E. /C.T. .....p 31
2-2-4- Dosage de l'acide urique dans le sang et évaluation de l'ammoniémie .....p 31
2-2-5- Dosage des acides aminés plasmatiques et rapport A.A. à chaîne ramifiée / A.A. à chaîne aromatique (A.A.R. / A.A.A.) .....p 33

2-3- TESTS DE CYTOLYSE.....p 34
2-3-1- Dosage des transaminases : T.G.O. et T.G.P. ....p 34
2-3-2- Dosage de l'arginase .....p 36
2-3-3- Dosage de l'O.C.T. .....p 37
2-3-4- Dosage de la L.D.H. .....p 38
2-3-5- Dosage de la G.L.D. .....p 38
2-3-6- Dosage de l'I.C.D. .....p 39

2-3-7- Dosage de la S.D.H. .....p 40

2-4- TESTS D'INFLAMMATION .....p 42
2-4-1- Dosage des globulines .....p 42
2-4-2- Tests de floculation .....p 42
2-4-3- Electrophorèse des protéines sériques .....p 42

II- PERTURBATION DE CES TESTS LORS D'HEPATOPATHIE ET DE TOUTE AFFECTION A RETENTISSEMENT HEPATIQUE .....P 47

3-1- LA "PETITE INSUFFISANCE HEPATIQUE".....p 47

3-2- LES HEPATITES AIGUES ET SURAIGUES, LA NECROSE HEPATO-CELLULAIRE .....p 48
3-2-1- La maladie de RUBARTH .....p 49
3-2-2- Les leptospiroses .....p 50
3-2-3- Les hépatites toxiques .....p 50
3-2-4- Cas particulier : l'ictère hémolytique .....p 51

3-3- LES HEPATITES SUBAIGUES ET CHRONIQUES .....p 51
3-3-1- Fibrose et cirrhose hépatique .....p 51
3-3-2- La cholestase extra-hépatique .....p 53
3-3-3- "L'hépatite chronique active" .....p 54
3-3-4- Les néoplasies .....p 55
3-3-5- L'anastomose porto-cave .....p 56
3-3-6- Influence des médicaments .....p 57

3-4- CHOIX D'UNE BATTERIE DE TESTS ....p 60

ONCLUSION .....p 67

INTRODUCTION

En clientèle, la nécessité de raisonner de façon pragmatique implique, lorsque l'examen clinique de l'animal se révèle insuffisant pour poser un diagnostic précis, le choix sévère, parmi tous les examens complémentaires disponibles, de ceux qui seront les plus fiables et les plus utiles au moindre coût.

En ce qui concerne l'exploration fonctionnelle du foie, les études réalisées sont extrêmement nombreuses et variées, et le praticien pourra se trouver désorienté lorsqu'il s'agira de choisir.

Dans le but de lui faciliter la tâche, nous avons réalisé ce travail, présenté en trois chapitres :

. dans le premier chapitre nous envisagerons, à travers un bref rappel de la physiologie hépatique, les différentes classifications des tests utilisés par les auteurs "classiques" en médecine humaine et vétérinaire,

. dans le deuxième chapitre nous tenterons de rassembler les principales informations concernant chacun de ces tests,

. enfin, dans le troisième chapitre, nous présenterons les perturbations observées dans ces épreuves lors de différentes affections hépatiques du chien.

Il sera alors possible d'effectuer un choix motivé parmi les tests de l'exploration fonctionnelle du foie.

I. - RAPPEL DES ELEMENTS FONDAMENTAUX DE PHYSIOLOGIE HEPATIQUE. CLASSIFICATION DES TESTS DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE.

--

Dans cette première partie, nous considérerons successivement les différentes fonctions métaboliques du foie, en essayant, pour chacune de ces fonctions, de mettre en évidence les épreuves de laboratoire permettant de les évaluer qualitativement et quantitativement.

De ce fait, nous classerons ces tests suivant la physiologie hépatique. Mais nous envisagerons aussi la classification physio-pathologique préférée par certains auteurs.

1.1. - FONCTION DE SECRETION ET D'EXCRETION DU FOIE.

1.1.1. - Sels et pigments biliaires.

La cellule hépatique, ou hépatocyte, sécrète en continu la bile, qui s'écoule dans les canalicules biliaires puis dans les canaux hépatiques. En dehors des périodes de digestion la bile est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire. La régulation de ce processus est double : nerveuse et hormonale /123/.

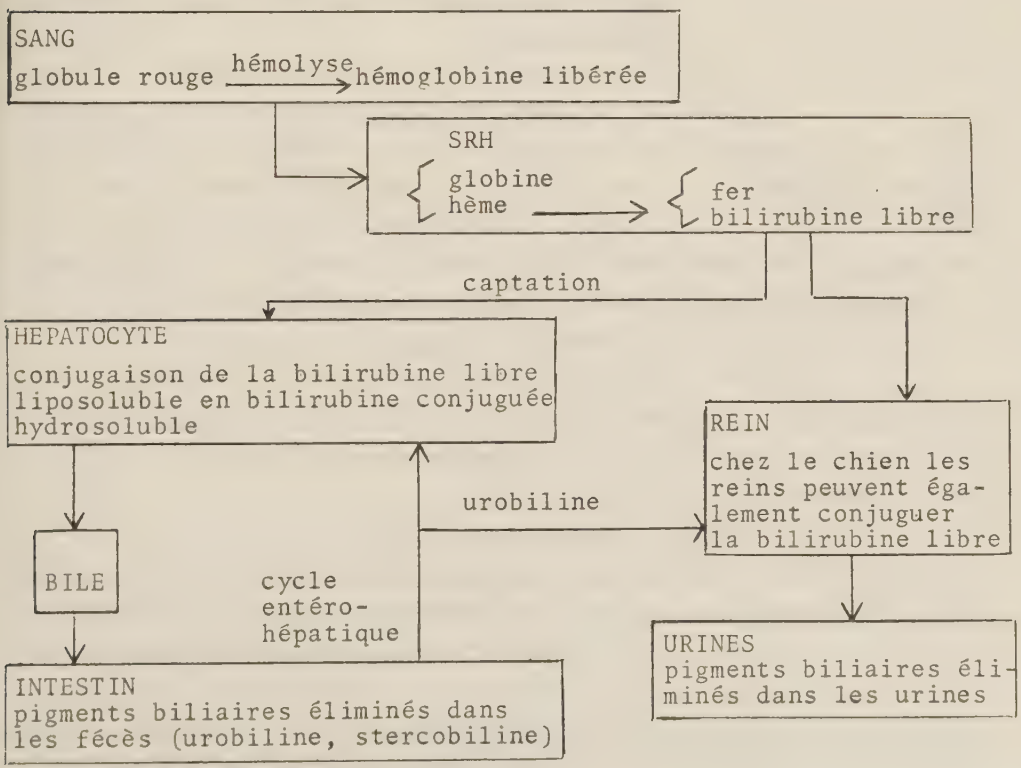
D'après POLONOVSKI /99/ cité par VAISSAIRE /121/ la bile du chien a la composition suivante :

	Bile vésiculaire g/l	Bile hépatique g/l
Eau	754 à 886	955 à 977
Poids sec	246 à 114	45 à 23
Azote total	6,27 à 2,55	0,9 à 0,83
Azote %	2,56 à 2,24	2,02 à 3,5
Phosphore total	2,8 à 0,87	0,12 à 0,15
Choline totale	11,1 à 3,4	0,50 à 0,58
Sels biliaires	140 à 79	24 à 5
Acides gras totaux	50 à 16	1,75 à 2,7
Lecithines	70 à 22,5	2,5 à 4
Cholestérol	0,8 à 1	0,08 à 0,15
Proteines	3,8 à 1,9	1,3 à 2,1
Bilirubine	1,7 à 0,92	0,42 à 0,92
Glucides totaux	7,36 à 9,38	-
Sucres réducteurs.	0,64 à 0,72	-
Pigments biliaires	90 à 170 mg/100 ml	40 à 50 mg/100 ml
Phosphatase alcaline	-	0,900 U/ml

Les sels biliaires, agents tensio-actifs, permettent la formation de solutions stables ou d'émulsions de graisses. Réabsorbés par l'intestin, ils retournent au foie grâce au système porte : c'est le cycle entéro-hépatique des sels biliaires.

Ils sont alors réutilisés et jouent le rôle d'un puissant cholérétique [123]. La présence de sels biliaires dans les urines, ou en quantité anormale dans le sang, signera un dysfonctionnement de la fonction biliaire du foie (cholestase). La recherche de ces sels dans les urines s'effectue grâce à la réaction de HAY [41].

Les pigments biliaires, responsables de la coloration de la bile, ne jouent aucun rôle digestif, mais sont le produit du catabolisme de l'hémoglobine [123], suivant le schéma ci-dessous [41] [123] :



CORNELIUS et HIMES [29] dans leur article intitulé "New concepts in canine hépatic functions" nous précisent : "La majeure partie de la bilirubine excrétée par le foie dans la bile provient de l'hémoglobine ; cependant 15 à 20 % dérivent du renouvellement de différentes hémoprotéïnes hépatiques. Chez le chien, la bilirubine est conjuguée pour 60 % avec l'acide glycuronique, mais aussi pour 30 % avec le glucose et 10 % avec le xylose".

Pour explorer la fonction biliaire du foie, de nombreux auteurs ont préconisé le dosage des taux sériques de bilirubine totale et conjuguée [5] [6] [9] [29] [41] [44] [78] [85], ainsi que celui du taux urinaire de la bilirubine conjuguée [29] [85].

1.1.2. - La fonction de détoxification : les tests de clairance.

L'équipement enzymatique de l'hépatocyte lui permet d'épurer le plasma d'un certain nombre de substances physiologiques ou étrangères, soit par une réaction de conjugaison (glycurono, sulfo, acétylo-conjugaison), soit par une réaction d'oxydation (cas de nombreuses substances étrangères à l'organisme, entre autre les matières colorantes) [110] [123].

De très nombreux auteurs ont tenté de mesurer, par différentes techniques, la capacité d'épuration plasmatique du foie pour en déduire le degré d'atteinte de cet organe par un processus pathologique quel qu'il soit.

Ces tests de clairance se réalisent en injectant par voie intra-veineuse une matière colorante (bromosulfophtaleïne, rose bengale, vert d'indocyanine...) en quantité connue, puis en prélevant du sang à des intervalles de temps déterminés pour doser la quantité de cette matière restante. Ce dosage s'effectue le plus souvent par colorimétrie [7] [9] [10] [11] [26] [29] [69] [77] [86] [114].

Toutefois CORNELIUS [27] nous met en garde contre tous les facteurs de variation, physiologiques ou pathologiques, du débit sanguin hépatique pouvant fausser les résultats obtenus par ces tests.

1.2. - ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME PROTEIQUE.

Il est maintenant largement admis que le foie est le seul lieu de synthèse de l'albumine, de même qu'il joue un rôle prépondérant dans l'élaboration des globulines α et β. [123]

Le plasma sanguin constituant un échantillon riche et diversifié en protéïnes, il est tentant de relier "l'état protéïque" d'un prélèvement de plasma à "l'état hépatique" de l'individu à qui l'on a prélevé cet échantillon.

Pour cerner le fonctionnement hépatique il sera possible de se référer aux taux sériques :

- de l'albumine [6] [41] [91] [95] [111] [119].
- de l'albumine et des globulines, en considérant ensuite le rapport alb/glob [95] [111].
- de l'acide urique (abandonné comme test d'exploration fonctionnel du foie).

L'électrophorèse des protéïnes sériques permet l'appréciation qualitative et quantitative (on dose en même temps les protéïnes totales) des différentes fractions obtenues [1] [9] [17] [38] [50] [53] [58] [72].

D'autre part, l'hépatocyte élabore les principaux

facteurs de la coagulation sanguine. De nombreux auteurs ont montré que la mesure du temps de prothrombine, ou temps de QUICK, peut fournir de précieuses indications sur le fonctionnement du foie /10/ /35/ /41/ /60/ /82/ /84/ /98/ /111/ /115/ /122/.

D'autres épreuves de laboratoire basées sur le métabolisme protéïque du foie ont été étudiées : signalons le test de tolérance aux acides aminés, qui consiste à mesurer la vitesse de désamination d'un acide aminé connu (tyrosine, arginine...) injecté en quantité connue dans le sang. Cette méthode que l'on peut considérer comme un test de clairance est maintenant abandonnée. Signalons également le dosage des acides aminés plasmatiques, qui, bien qu'encore du domaine expérimental, semble d'une bonne valeur pronostique dans les affections hépatiques, surtout lorsqu'on considère le rapport acides aminés à chaîne ramifiée/ acides aminés à chaîne aromatique /71/ /120/.

Enfin, la synthèse de l'urée est exclusivement hépatique, et le seul précurseur en est l'ammoniac /101/. Une hyperammoniémie peut donc être due à une insuffisance hépatique de synthèse d'urée. Le dosage de l'ammoniémie et de l'urémie constituera donc un test d'exploration fonctionnelle du foie : il est reconnu que les comas hépatiques, ainsi que les anastomoses porto-cave, spontanées ou expérimentales, s'accompagnent toujours d'une forte hyperammoniémie /28/.

1.3. - ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE.

Le foie occupe une place prépondérante dans le métabolisme des sucres. Stockant le glucose sous forme de glycogène, le libérant en cas de baisse de la glycémie, il est la plaque tournante, sous contrôle neuro-hormonal, de la régulation glucidique /123/. De nombreuses épreuves fonctionnelles ont été

étudiées pour tenter d'apprécier cette fonction. Citons le test de la tolérance au galactose, qui consiste à mesurer la vitesse d'utilisation d'une quantité connue de galactose injectée dans le sang.

1.4. - ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME LIPIDIQUE.

D'une manière générale, le foie est capable d'utiliser les graisses de réserve pour fabriquer de l'énergie, soit par la voie du glycérol, soit par cétogénèse (apparition d'acide acéto-acétique, assimilable par la cellule grâce au cycle de KREPS), soit encore pour fournir du glucose, ce métabolite de choix pour tout l'organisme. Mais entre autre il participe à la synthèse, à l'estérification et à l'élimination d'un lipide particulier : le cholestérol. L'estérification du cholestérol est une fonction essentielle du foie, ainsi que son élimination par voie biliaire.

Le dosage du cholestérol total, et du cholestérol estérifié dans le sang, fournira donc une indication sur l'activité de l'hépatocyte, ainsi que sur le bon écoulement de la bile (reflux du cholestérol lors d'obstruction des voies biliaires). De nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet, mais les auteurs s'accordent à trouver les résultats décevants, surtout du point de vue diagnostique /⁻5_7 /⁻8_7 /⁻17_7 /⁻41_7 /⁻42_7 /⁻65_7 /⁻111_7.

1.5. - FOIE ET ENZYMES.

Tant pour le métabolisme protido-glucido-lipidique que pour l'élimination des substances étrangères ou indésirables, l'hépatocyte du chien possède un équipement enzymatique extrêmement fourni . Il serait fastidieux et inutile de l'énumérer ici,

mais il reste intéressant d'essayer de recenser et de classer les principales enzymes utilisées dans l'exploration fonctionnelle du foie :

WRIGHT /¯123_7 distingue trois catégories d'enzymes :

- les enzymes propres au fonctionnement même de l'hépatocyte,

- les enzymes synthétisées dans le foie et utilisées par voie biliaire,

- les enzymes synthétisées dans le foie et utilisées ailleurs dans l'organisme.

1.5.1. - Enzymes de la première catégorie.

Elles seront toujours présentes dans l'hépatocyte ou dans les cellules des parois des canalicules biliaires, mais pourront également se retrouver dans d'autres tissus de l'organisme, en plus ou moins grande quantité (voir tableau p. 41).

Les principales sont :

- L'aspartate-amino-transférase (T.G.O.), enzyme cytoplasmique et mitochondriale /¯13_7 /¯23_7 /¯47_7 /¯52_7 /¯55_7 /¯64_7 /¯73_7 /¯112_7.

- L'alamine-amino-transférase (T.G.P.), en zyme du cytosol, surtout hépatocytaire, très peu canaliculaire /¯13_7 /¯23_7 /¯47_7 /¯52_7 /¯55_7 /¯64_7 /¯73_7 /¯112_7.

- L'arginase, enzyme hépatocytaire stricte /¯3_7 /¯287 /¯48_7 /¯63_7 /¯89_7 /¯92_7./¯112_7 /¯118_7.

- L'ornityl-carbamoyl-transférase (O.C.T.), enzyme mitochondriale et hépatocytaire /⁻48_7 /⁻73_7 /⁻76_7 /⁻79_7 /⁻100_7 /⁻104_7 /⁻112_7.

- La lactate déshydrogénase (L.D.H.), enzyme particulièrement abondante dans le cytoplasme cellulaire /⁻3_7 /⁻21_7 /⁻41_7 /⁻67_7 /⁻73_7 /⁻92_7 /⁻105_7 /⁻112_7 /⁻118_7.

- La glutamate déshydrogénase (G.L.D.).

- L'isocitro-déshydrogénase (I.C.D.) ou (I.D.), enzyme présente dans le cytoplasme des cellules de nombreux tissus de l'organisme /⁻112_7.

- La sorbitol déshydrogénase (S.D.H.) ou (S.D.), enzyme localisée dans le cytoplasme de l'hépatocyte /⁻3_7 /⁻18_7 /⁻19_7 /⁻29_7 /⁻41_7 /⁻48_7 /⁻67_7 /⁻71_7 /⁻73_7.

- La gamma-glutamyl-transpeptidase (G.G.T.), enzyme membranaise des cellules canaliculaires /⁻4_7 /⁻14_7 /⁻16_7 /⁻24_7 /⁻30_7 /⁻67_7 /⁻68_7 /⁻70_7 /⁻73_7 /⁻92_7 /⁻108_7 /⁻116_7.

Lors de la mort, puis de la nécrose de la cellule les contenant, ces enzymes sont libérées dans le torrent circulatoire et leur présence en quantité anormale dans le sérum signera cette nécrose.

Il conviendra donc de ne retenir, pour l'exploration fonctionnelle du foie, que les enzymes présentes en très grande quantité dans l'hépatocyte, par rapport à toutes les autres cellules de l'organisme.

1.5.2. - Enzymes de la deuxième catégorie.

Elles n'exercent pas leur activité au niveau du foie, mais font partie de la bile. La principale représentante de cette catégorie est la phosphatase alcaline (P.A.L.), enzyme des membranes des cellules hépatiques et des canalicules biliaires. Le taux sérique de cette enzyme reste donc toujours très bas chez le chien adulte sain car les quantités de P.A.L. extra-hépathiques sont toujours très faibles. Chez le chien jeune (jusqu'à l'âge de deux mois), des valeurs de la P.A.L. cinq fois supérieures à celles du chien adulte sont physiologiques /¯61_7. Une élévation anormale de la P.A.L. mettra donc en évidence un mauvais écoulement de la bile ou une induction enzymatique /¯5_7 /¯9_7 /¯17_7 /¯29_7 /¯37_7 /¯41_7 /¯48_7 /¯61_7 /¯70_7 /¯78_7 /¯83_7 /¯99_7 /¯102_7 /¯109_7 /¯119_7.

1.5.3. - Enzymes de la troisième catégorie.

Elles sont transportées par voie sanguine. En théorie toute chute anormal de leurs taux sériques doit traduire une insuffisance de synthèse, donc une insuffisance hépato-cellulaire. En pratique, seule la cholinestérase (C.H.S.) a retenu l'attention des auteurs en sémiologie biochimique hépatique /¯73_7

1.6. - CLASSIFICATIONS DES TESTS D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE.

Après avoir suivi les grandes lignes de la physiologie hépatique pour présenter les principaux tests de l'exploration fonctionnelle de cet organe, nous citerons ici d'autres classifications d'inspiration physio-pathologique et lésionnelle, préconisées par différents auteurs, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

1.6.1. - "Classification de FAUVERT".

Dès 1963, FAUVERT [40] proposait une classification en cinq points :

- tests de rétention biliaire, comprenant le dosage des bilirubines totales, conjuguées et non conjuguées sériques, ainsi que celui de la P.A.L..

- tests d'insuffisance hépato-cellulaire, comprenant la détermination du temps de QUICK, ainsi que les dosages sériques du cholestérol total et estérifié ; de la prothrombine vraie, de la proconvertine, du facteur STUART, de la pro-accélérine, de la sérum-albumine.

- tests d'inflammation, comprenant les dosages de la T.G.O., des protéines totales, des γ globulines, ainsi que le test du thymol (test de Mc LAGAN), le test à la céphaline-cholestérol (test de HANGER) et la réaction de GROS.

- tests de cytolyse, se résumant au dosage de la T.G.P..

- tests de clairance hépatique, comprenant le dosage du fer sérique, et le test à la B.S.P..

1.6.2. - "Classification de DESBORDES".

En 1970, DESBORDES [34] proposait la classification suivante :

- exploration des grandes fonctions métaboliques :
  * métabolisme
    . glucidique (glycémie, test au galactose...)

. protidique (tolérance aux acides aminés, dosage des protéines, de l'albumine, rapport A/G, temps de QUICK...).

. lipidique (cholestérol total, rapport CE/CT, test de HANGER).

. de l'eau et des sels minéraux (test de la boule d'oedème...).

. biliaire (bilirubine, P.A.L.).

* métabolisme détoxificateur (épreuve à la B.S.P. et autres métabolismes (sulfo-conjugaison, mise en réserve de la vit. A...).

- exploration des grands syndromes :

* fonction excréto-biliaire

. dosage sérique de la bilirubine totale, libre, conjuguée...

. sels biliaires sanguins,

. cholestérolémie,

. dosage de la P.A.L..

* fonction de l'épuration sanguine

. test à la B.S.P.

* fonctions "cytologiques"

. métabolisme stérolique

. dosage du cholestérol et valeur du rapport CE/CT,

. évaluation du temps de QUICK,

. appréciation du passage des protéînes hépatiques dans le sang (tests de floculation)

. appréciation de la lyse cellulaire (dosages enzymatiques divers, dosage du fer sérique...).

1.6.3. - "Classification de NYSSEN et DORCHE".

Devant l'importance croissante des dosages des activités enzymatiques dans le sérum, NYSSEN et DORCHE [93] tentent de réduire tous les tests nécessaires à l'exploration fonctionnelle du foie à une batterie de dosages enzymatiques dans le sérum et proposent la classification suivante, qui reprend les principales parties de celle de FAUVERT :

- test d'insuffisance hépato-cellulaire : dosage de l'activité cholinestérasique du sérum. Cette épreuve s'étant révélée insuffisante chez l'homme, il faudra considérer également les valeurs du temps de QUICK, des taux sériques du cholestérol estérifié et total, ainsi que de l'albumine et des globulines.

- test d'inflammation : ces auteurs ne signalent aucune activité enzymatique du sérum dont le dosage soit susceptible de traduire fidèlement l'inflammation du parenchyme hépatique.

- test de cholestase : dosage de la P.A.L..

- test de lésion cellulaire : dans l'ordre de spécificité hépatique décroissante, ces auteurs signalent le dosage de :
  . la guanine désaminase
  . l'O.C.T.
  . des transaminases
  . la L.D.H..

1.6.4. - "Classification de SICOT".

En 1973, SICOT [117], en médecine humaine, propose un récapitulatif :

- tests de la fonction biliaire :

  . dosage de la bilirubine totale et conjuguée,
  . dosage de la P.A.L.
  . dosage du cholestérol total et estérifié,
  . test à la B. S. P..

- tests d'insuffisance hépato-cellulaire :

  . dosage de la bilirubine totale et conjuguée,
  . test à la B.S.P.
  . élaboration du temps de QUICK,
  . dosage du cholestérol total et estérifié,
  . dosage de l'albumine sérique.

- tests de cytolyse :

  . dosage des transaminases,
  . dosage de l'O.C.T.

- test d'inflammation :

  . électrophorèse des protéïnes sériques.

1.6.5. - "Classification de CORNELIUS et KANEKO".

En médecine vétérinaire, CORNELIUS [27], puis KANEKO [71] considèrent la classification suivante :

- tests appréciant la captation, la conjugaison et l'excrétion de diverses substances :

. pigments biliaires :

- bilirubine totale, conjuguée et libre
- pigments biliaires dans les urines
- pigments biliaires dans les fécès.

. clairance :

- de la B.S.P.
- du rose bengale (R.B.)
- du vert d'indocyanine (V.I.)

. acides biliaires :

- dosages des activités enzymatiques dans le sérum : dosage des T.G.O., T.G.P., arginase, S.D.H., G.D.H., O.C.T., P.A.L., G.G.T., I.C.D., et L.D.H. sériques.

- tests biochimiques spécifiques :

. métabolismes

- glucidique : test de tolérance au galactose et au fructose.
- lipidique : cholestérol total, estérifié et rapport CE/CT.
- protidique : dosage de l'albumine et des globulines, tests de floculation, tests de tolérance aux acides aminés, dosage de l'acide urique, évaluation de l'ammoniémie et de l'urémie.

- biopsie hépatique et radiographie.

1.6.6. - "Classification de BOURDEAU et MORAILLON".

En 1981, BOURDEAU et MORAILLON [12] présentent une classification en cinq points :

- exploration de la fonction parenchymateuse :

  . dosage des protéines totales,
  . dosage de l'albumine sérique et évaluation du rapport alb/glob,
  . évaluation des facteurs de coagulation : le temps de QUICK,
  . dosage du cholestérol et valeur du rapport CE/CT.

- exploration de la fonction mésenchymateuse :

  . électrophorèse des protéînes sériques,
  . épreuves de sérologie non spécifique (tests de Mc LAGAN, de HANGER et de GROS),
  . évaluation du rapport alb/glob.

- exploration de la cytolyse :

  . dosage des transaminases (T.G.O.) et (T.G.P.)
  . dosage de l'O.C.T.
  . dosage de la L.D.H.

- exploration de la fonction biliaire :

  . dosage de la bilirubine totale, libre et conjuguée
  . dosage de la P.A.L.

- exploration globale de l'organe :

  . test d'épuration plasmatique (test à la B.S.P., au V.I. et au R.B.).

1.6.7. "Classification retenue".

Il apparaît donc, dans les classifications précédentes, tant en médecine humaine que vétérinaire, que les tests purement fonctionnels (évaluation des fonctions de synthèse, de captation, de conjugaison et tests de clairance) sont intimement mêlés aux épreuves mettant en évidence l'aspect lésionnel (tests d'inflammation, de cytolyse, de cholestase).

Nous retiendrons donc, pour la suite de cet ouvrage la classification "classique" suivante :

- tests de la fonction biliaire et de la cholestase :

  . dosage des bilirubines totale, libre et conjuguée, dans le sang; bilirubinurie,
  . recherche des sels biliaires dans les urines et dans le sang,
  . dosage du cholestérol total et estérifié, évaluation du rapport CE/CT,
  . dosage de la P.A.L. et de la G.G.T.
  . test de clairance (B.S.P., V.I., R.B.).

- tests d'insuffisance hépato-cellulaire :

  . dosage de l'albumine, des globulines et valeur du rapport alb/glob.,
  . évaluation des facteurs de coagulation (temps de QUICK),
  . dosage du cholestérol estérifié et évaluation des rapports CE/CT et CT/phospho-lipides.

- tests de cytolyse :

  . dosages des transaminases, de l'O.C.T., de l'arginase, de la L.D.H., de la G.L.D. et de l'I.C.D.

- tests d'inflammation :

  . dosage des globulines sériques,
  . test de floculation,
  . électrophorèse des protéînes sériques.

°°°

Après avoir passé en revue les différents tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, nous nous proposons de passer à l'étude bibliographique, afin de dégager un choix de tests propres à guider le clinicien dans sa démarche diagnostique, pronostique et thérapeutique.

°°°

II. - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES TESTS REALISES CHEZ LE CHIEN. PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET SPONTANEE.

--

2.1. - TESTS DE LA FONCTION BILIAIRE ET DE LA CHOLESTASE.

2.1.1. - Evaluation de la bilirubinurie.

Chez le chien sain, l'urine contient des traces de bilirubine conjuguée. Ceci est dû à la particularité physiologique de cette espèce où le rein possède la possibilité, certes limitée, de conjuguer la bilirubine. MARTIN [85], ainsi que CORNELIUS et HIMES [29] signalent de fortes élévations de la bilirubinurie lors d'affections hépatiques, quelle qu'en soit la cause.

L'hyperbilirubinurie peut être dépistée par diverses réactions (GMELIN, HARRISSON, test au bleu de méthylène), mais il existe dans le commerce des bandelettes réactives au diazonium d'une fiabilité suffisante.

Toutefois, CORNELIUS [28] nous met en garde contre une éventuelle néphropathie qui peut fausser l'interprétation des résultats obtenus. Il signale également que tout état fébrile augmente la bilirubinurie.

2.1.2. - Dosage de la bilirubine sérique. (totale, libre et conjuguée).

BARSANTI [5] et Mc LAIN [78] ont rapporté que chez le chat, l'obstruction des voies biliaires s'accompagne toujours de taux sériques de bilirubine très élevés. Chez le chien au contraire, lors de cholestase intra ou extra-hépatique, le taux de bilirubine sérique n'est pas toujours très élevé car le seuil d'élimination rénale de la bilirubine est très bas [28] [60 bis].

C'est en cas d'ictère, comme l'ont souligné BERTRAND et BLANC [9] en médecine humaine et FLORIO et Coll. [41] chez les carnivores et le cheval que ce test présente un maximum d'intérêt. En effet, lors d'ictère pré-hépatique (ictère hémolytique), le taux sérique de la bilirubine totale sera certes augmenté, mais cette bilirubine sera en grande partie libre, comme l'ont montré MARTIN [85], KRAFT [74] et GENEVOIS [44]. Lors d'ictère hépatique et post-hépatique au contraire l'augmentation de la bilirubine totale sera due principalement à l'élévation du taux de bilirubine conjuguée [28] [44] [74] [85]. La comparaison des taux de bilirubine libre et conjuguée peut donc fournir une indication précieuse pour le diagnostic différentiel des ictères.

Signalons également que MEYER, IVERSON et TERELL [87] ainsi que CORNELIUS [27] constatent une élévation notable du taux de bilirubine totale sérique dans le syndrôme qu'ils nomment "hépatite chronique active".

Les valeurs usuelles avancées par FLORIO et Coll. [41] sont :

- bilirubine totale : 1 à 3 mg/l
- bilirubine libre : 1 à 3 mg/l

- bilirubine conjuguée : traces chez le chien sain
- ictère apparaissant : bilirubine totale : 10 à 15 mg/l.

2.1.3. - Recherche des sels biliaires dans l'urine et dans le sang.

La présence de sels biliaires, agents tensio-actifs, dans l'urine ne doit pas pouvoir être décelée par la réaction à la fleur de soufre, qui doit, par capillarité, rester à la surface de l'urine (réaction de HAY) [41].

Au niveau du sang la recherche des sels biliaires n'est en pratique jamais effectuée [56].

2.1.4. - Dosage du cholestérol total (CT), du cholestérol estérifié (CE) et valeur du rapport CE/CT.

Il est établi depuis longtemps que l'étude des variations de la cholestérolémie totale ne présente guère d'intérêt diagnostique en pathologie vétérinaire.

L'étude du rapport des taux sériques du cholestérol estérifié sur le cholestérol total (CE/CT) était considéré en 1955 par GARCIA [42], en 1971 par FLORIO et Coll. [41], puis en 1978 par BROCVIELLE [17] comme un test fidèle et précoce de l'insuffisance hépatique du chien : une rétention biliaire élève le taux sérique du C.T., alors qu'une insuffisance hépato-cellulaire diminue le taux du C.T. et du C.E..

BERTRAND [8] rapporte que chez les chiens atteints de babésiose, d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'eczéma, le taux d'estérification est très légèrement inférieur à la moyenne.

BARSANTI [5] note une élévation significative du C. T. chez le chat atteint d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques.

Toutefois, SAINTE-CROIX [111] considère ce test comme peu fiable car il existe de grandes variations individuelles de la valeur du C. T. ; il trouve de même les résultats de la valeur du rapport CE/CT trop inconstants et que seule une hypercholestérolémie marquée et constante (ce qui implique une étude cinétique) est significative d'une obstruction des voies biliaires.

HOE et WILKISON [65] pensent également que la valeur de ce test est plus que douteuse.

Valeurs usuelles :

- C. T. : 1,38 à 2,14 g/l
- C.E. : 0,35 à 0,55 g/l
- C.E./C.T. : environ 0,7

[8] [17] [41] [42] [111]

2.1.5 - Dosage de la P.A.L. et de la G.G.T.

BERTRAND et BLANC [9] considèrent en médecine humaine que le dosage de la P.A.L. est un test à effectuer systématiquement lors de toute exploration fonctionnelle du foie, et que celui de la G.G.T. est particulièrement intéressant lors de stéatonécrose ou d'obstacle sur les voies biliaires.

CORNELIUS et HIMES [29] signalent le dosage de la P.A.L. comme un test très sensible de la cholestase intra ou extra hépatique et le recommandent spécialement dans ce cas.

BARSANTI [5] note une élévation significative du taux de cette enzyme sur les chats atteints d'adénocarcinome obstruant les voies biliaires, et ELTINGER et FELDMAN [37] ont choisi pour suivre l'évolution des hépatites des chiens

intoxiqués expérimentalement des dosages systématiques et répétés des taux de P.A.L..

Toutefois, la faible spécificité hépatique de cette enzyme a été mise en évidence par POLONOVSKI [99], en isolant électrophorétiquement les iso-enzymes d'origine hépatique, osseuse, intestinale, pancréatique et rénale, faible spécificité soulignée par RICO [102] pour qui seule l'iso-enzyme d'origine hépatique a quelque signification dans l'exploration fonctionnelle du foie.

Effectivement, chez les bovins, ROUSSEAU [109] note des élévations du taux de P.A.L. lors de stase biliaire, mais aussi lors d'ostéopathie, d'arthropathie et lors d'hyperthyroïdie.

Chez l'homme MARSHALL et KAPLAN [83] indiquent que le taux de P.A.L. est toujours beaucoup plus élevé lors de stase biliaire et d'ostéopathie que pour toute autre cause .

Chez le chien, les avis sur la valeur de ce test sont également partagés : si STORMBECK [119] observe des taux normaux de P.A.L. chez des chiens atteints de néoplasie métastatique hépatique, PATNAIK [95] rapporte de fortes élévations de la P.A.L. chez des chiens atteints de carcinomes (hépato-cellulaire ou des voies biliaires), de sarcomes ou de carcinoïdes. Il avance des valeurs de 570 à 690 U/L.

GOLDSTON [48] note des valeurs de 20 à 120 U/1 chez le chien adulte et sain, et des valeurs dix fois supérieures lors de cholestase.

KRAMER [75] nous précise que la P.A.L. est libérée certes lors de la mort normale de la cellule, mais surtout lors de reflux biliaire, et c'est pourquoi il rapporte que les taux les plus élevés de P.A.L. chez le chien seront rencontrés lors d'obstruction des voies biliaires.

Enfin KAMPA, JARSABECK et CLAIN /70/, ainsi que SHULL /116/ proposent, lors d'une exploration fonctionnelle hépatiques, de doser la P.A.L. et la G.G.T., afin d'éliminer l'incidence de la P.A.L. d'origine osseuse et celle de la G.G.T. d'origine pancréatique.

En effet, comme la P.A.L., la G.G.T. est certes d'origine hépatique mais aussi d'origine pancréatique, rénale et intestinale /73/.

Toutefois, BERTRAND et BLANC /9/, en médecine humaine considèrent le dosage de la G.G.T. sérique particulièrement révélateur en cas de stéatonécrose ou d'obstacle sur les voies biliaires.

ROUSSEAU /109/ chez les bovins et BARDIES /4/, chez le cheval pensent que la G.G.T. est bien représentative des affections hépatiques, et surtout de la cholestase (le taux de G.G.T. sérique est alors multiplié par cinq : l'augmentation est donc relativement faible, mais elle persiste plus de trois semaines).

Pour SCHOTMAN et WAGENHAAR /113/ le dosage de la G.G.T. est d'une très bonne valeur pronostique dans les cas de stéatose hépatique, du moins chez les équins.

En médecine humaine, COUTURE et LAFARGUE /30/ considèrent que : "l'élévation de la G.G.T. apparaît aujourd'hui comme l'élément biologique le plus fidèle en pathologie hépato-biliaire. La précocité et l'importance de l'élévation de l'activité doivent permettre , en particulier, de pouvoir affirmer la présence ou l'absence de métastases hépatiques". Mais ils précisent aussi que l'augmentation du taux de G.G.T. sérique n'est spécifique ni de la cytolyse ni de la cholestase : c'est un signe de "souffrance hépatique", ou ce peut être le témoin d'une affection pancréatique.

Ceci rejoint l'opinion de COFFMAN /21/, qui préfère

réserver ce test aux affections pancréatiques, et de EWEN et GRIFFITH /39/ qui signalent des élévations notables des taux sériques des G. G. T. lors d'infarctus du myocarde, dans l'épilepsie et dans certaines tumeurs cérébrales.

ROSALSKI et RAU /108/ ont noté une corrélation entre les taux sériques de G.G.T. de P.A.L., et des triglycérides.

BRAUN et Coll. /16/ rapportent, lors de cholestase expérimentale chez le chien, une élévation de la G.G.T. pendant trois à quatre semaines, puis une diminution progressive de ce taux.

Enfin NOONAN et MEYER /92/, et GUELFI et Coll. /60 bis/ préconisent de doser la G.G.T. et la P.A.L. pour apprécier la cholestase et/ou l'induction enzymatique, surtout si l'on suspecte un trouble osseux associé.

Valeurs usuelles de la G.G.T. chez le chien :

- moins de 3 U/l pour MEYER et coll. /87/
- de 0 à 10 U/l pour SHULL /116/
- de 0 à 4 U/l chez l'adulte et
- de 98 ± 13,7 chez le jeune de moins de un mois pour KELLER /73/.

Répartition tissulaire de la P.A.L. et de la G.G.T. : voir le tableau en fin de chapitre II.3. p. 41.

2.1.6. - Les tests de clairance.

D'après les travaux de SERVANT /114/, nous ne retiendrons que le test à la B.S.P.. En effet cet auteur a démontré que de tous les tests de rétention de matières colorantes, seul le test à la bromosulfophtaleïne (B.S.P.) est à la fois pratique, fiable et d'un coût raisonnable. Nous ne parlerons donc pas ici

des épreuves au rose bengale ou au vert d'indocyanine en tous points inférieures à celle de la B.S.P..

D'une manière générale, les auteurs s'accordent à reconnaître à ce test une bonne spécificité hépatique et une très forte sensibilité (les perturbations sont décelables avant l'apparition de tous signes cliniques /69/).

Bien que BAUSSIER /7/ trouve ce test trop sensible et peu fiable chez les bovins, et que JONCOURT /69/, ainsi que LAFAGE /77/ chez le chien, se soient heurtés souvent à des complications veineuses (phlébites) voire même à des chocs, après l'injection de la B.S.P., MELLIN /86/ chez le cheval, COQUENTIN /26/, BOURDEAU /11/ chez le chien et BLOOD et HENDERSON /10/ y sont extrêmement favorables, tout en reconnaissant avec KRAFT /74/ que si ce test traduit bien "l'état hépatique" d'un animal il reste incapable d'apporter une indication sur la nature de l'affection hépatique.

Enfin, en 1981, BOURDEAU et MORAILLON /12/, après nous avoir détaillé la théorie et la technique à mettre en oeuvre, nous livrent leurs résultats sous forme de courbe -aussi bien dans les conditions physiologiques que dans les principaux cas pathologiques, d'origine hépatique ou non-.

On pourrait résumer l'avis général par une phrase de CORNELIUS et HIMES /29/ : "le test de rétention de 30 mn à la B.S.P. injectée à 5 ml/kg est particulièrement précieux pour déterminer la présence d'une fibrose hépatique quand le taux des enzymes est normal".

Valeur usuelle : rétention inférieure à 5 % en 30 mn. (résultat de l'épreuve à la B.S.P., voir tableau p.64).

.../...

2.2. - TESTS D'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE.

2.2.1. - Dosage de l'albumine sérique et valeur du rapport albumine/globuline (alb/glob).

D'après SAINTE CROIX /111/ et MULLEN /91/, l'hypoalbuminémie, ainsi que la diminution de la valeur du rapport alb/glob se rencontrent lors d'affections hépatiques. Ils signalent toutefois que ce phénomène est long à apparaître et à revenir à la normale, donc que l'étude cinétique est indispensable. Ils réservent donc ce test aux affections chroniques.

STHROMBECK /119/ note une hyperprotéïnémie avec une hypoalbuminémie significative chez huit chiens atteints de carcinome hépatocellulaire primaire, signes qu'il ne retrouve pas chez les chiens à néoplasie métastatique hépatique.

PATNAIK /95/ ne note aucune modification du rapport alb/glob chez les chiens atteints de carcinome, carcinoïdes ou sarcomes hépatiques.

Chez les bovins, BASSET /6/ signale une nette diminution du taux de protéïnes plasmatiques totales lors d'intoxication aux aflatoxines.

2.2.2. - Dosage des facteurs plasmatiques de coagulation.

Dès 1967, GIRARD et PELLET /45/, dans leur ouvrage sur la médecine expérimentale, signalent qu'une hépatectomie, totale ou partielle, s'accompagne d'un syndrôme "d'insuffisance hépatique". Ce syndrôme comprend, en outre, une diminution du taux des protéïnes sériques totales et un allongement du temps de QUICK chez le chien.

Lors d'intoxication expérimentale de chiens au tétrachlorure de carbone, CHALIFOUX et LAGACE /19/, ainsi que GUELFI et Coll. /59/ rapportent également un allongement du temps de QUICK.

Bien qu'encore trop souvent oublié par les auteurs d'outre-atlantique, le temps de QUICK constitue, selon SAINTE-CROIX /111/, un test facile, peu coûteux, sensible et précocement perturbé lors d'atteinte hépatique, avec de plus un retour aux valeurs usuelles rapide après guérison.

Toutefois ce test peut se trouver perturbé pour des raisons extra-hépatiques : troubles intestinaux ou pancréatiques signalés par PICQ /98/, C.I.V.D., traitement à l'aspirine /43/ ou simple carence, même légère en vitamine K, précurseur essentiel des facteurs de coagulation. Pour remédier à ce dernier inconvénient, SHERLOCK /115/ préconise l'injection préalable de vitamine K.

Bien que KRAFT /74/ trouve la mesure du temps de QUICK d'un intérêt douteux chez le chien, BLOOD et HENDERSON /107/ conseillent de mettre en oeuvre ce test pour toute exploration fonctionnelle hépatique.

GAUTIER /43/ propose une technique précise d'évaluation du temps de QUICK permettant une bonne reproductibilité des résultats et nous fournit les valeurs qu'il a obtenues ainsi que leur interprétation.

Enfin, en 1981, BADYLAK et VAN VLEET /2/ ont déterminé, sur 30 chiens sains, 32 chiens souffrant d'une affection hépatique et 13 chiens atteints de maladie extra-hépatiques, les valeurs du temps de prothrombine et du temps de céphaline valeurs du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée. Ils ont toujours noté de fortes perturbations de ces tests lors de dégénérescence, d'inflammation, de cirrhose et de néoplasie du foie,

ainsi que des élévations concommitantes, plus ou moins fortes, des taux sériques de la T.G.P., de la P.A.L., de la G.G.T., et que des taux de rétention anormaux de la B.S.P.. Les valeurs notées sur les chiens souffrant d'affections extra-hépatiques ont été comparables à celles notées sur les chiens sains. Ces auteurs considèrent ces tests plus fiables que l'épreuve à la B.S.P., mais encore trop chers par rapport aux dosages enzymatiques et surtout trop peu révélateurs de la nature de l'affection hépatique.

Valeur du temps de QUICK observée à l'E.N.V.T. :

- t = 6,5 s à 8,5 s (chien sain, adulte, avec la technique publiée par FLORIO et Coll. [41]).

2.2.3. - Dosage du cholestérol estérifié (CE) et valeur du rapport CE/CT.

L'étude bibliographique du dosage du cholestérol total et estérifié et de l'estimation de la valeur du rapport CE/CT, tests de la fonction biliaire comme de l'insuffisance hépato-cellulaire, a été réalisée au chapitre 2.1.4. Signalons que DARRASPEN et Coll. [33], en 1959, se sont penchés sur l'intérêt diagnostique et pronostique, chez le chien, du rapport cholestérol total/phospholipides. Depuis, aucun autre auteur n'a introduit ce paramètre dans l'exploration fonctionnelle du foie.

2.2.4. - Dosage de l'acide urique dans le sang et évaluation de l'ammoniémie.

Le dosage de l'acide urique chez le chien était considéré comme un test valable de l'insuffisance hépato-cellulaire entre 1950 et 1960 [22]. Il est maintenant tombé en désuétude par manque de fiabilité et de sensibilité.

Jusqu'à présent l'évaluation de l'ammoniémie se heurtait à de grosses difficultés de technique de dosage et de manipulation, et par conséquent ce test n'était pas utilisé pour l'exploration fonctionnelle du foie /¯101_7.

Il existe actuellement un coffret réactif (Monotest Boehringer) permettant ce dosage.

Récemment, ROTHUIZEN et VAN DEN IMGH /¯108'_7 ont décrit un test de tolérance à l'ammoniaque. Ils utilisent la technique suivante :

Le chien doit être à jeun depuis 12 heures. On effectue un lavement afin de vïder le rectum, puis 15 minutes plus tard, on administre par voie rectale une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 5 % à la dose de 2 ml par kg. On effectue alors des prélèvements de sang veineux sur E.D.T.A., immédiatement, puis 5, 10, 15, 20, 30, 40 et 50 minutes plus tard. Le sang est alors centrifugé à 0° C, puis on apprécie l'ammoniémie par une méthode enzymatique (monotest de BOEHRINGER) dans la demi-heure qui suit le prélèvement.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- chien sain : l'ammoniémie ne varie pratiquement pas (valeurs obtenues entre 41 et 77 µg pour 100 ml).

- chien atteint d'affection hépatique sans anastomose porto-systémique : l'ammoniémie varie peu.

- chien atteint d'affection hépatique avec anastomose porto-systémique : l'ammoniémie, déjà élevée au départ (m = 200 µg pour 100 ml) augmente dès la 5ème minute (m = 300 µg pour 100 ml), les valeurs maximales étant atteintes à la 15ième minute.

On pourrait penser que l'intérêt de ce test se trouve diminué du fait de la nette élévation préexistante de l'ammoniémie chez le chien présentant une anastomose proto-cave. En fait, il s'agit là de moyennes et les auteurs précisent que sur 7 de ces chiens (sur 22) l'ammoniémie de départ n'était pas modifiée et que la réalisation de cette épreuve provoque une forte élévation dès la 5ième minute.

2.2.5. - Dosage des acides aminés plasmatiques et rapport A.A. à chaîne ramifiée/A.A. à chaîne aromatique (A.A.R./A.A.A.).

Selon STROMBECK et ROGERS [120], une atteinte hépathique perturbe l'équilibre des acides aminés sériques de telle sorte que le rapport A.A.R./A.A.A. passe des valeurs usuelles de $4,14 \pm 0,20$ à une valeur inférieure. Si la valeur de ce rapport chute en dessous de 1, ceci indique la mort du chien dans les mois suivants. Ces auteurs accordent à la valeur de ce rapport une bonne indication pronostique.

KANEKO [71] signale pour sa part qu'une élévation des taux de cystine, thyrosine et leucine, aussi bien dans le sang que dans l'urine, représentera un signe d'insuffisance hépatique.

GODFRAIN et Coll. [46] nous apportent les valeurs sériques des principaux acides aminés chez le chien sain, à jeun et pendant la digestion. Les valeurs trouvées sont en accord avec les résultats des autres auteurs et l'on ne peut que regretter l'absence d'étude des valeurs de ces acides aminés sériques chez les chiens souffrant d'hépatopathies.

.../...

2.3. - TESTS DE CYTOLYSE.

2.3.1. - Dosage des transaminases : T.G.O. et T.G.P.

Utilisés depuis longtemps, les dosages des transaminases sont devenus aujourd'hui les tests de routine de l'exploration fonctionnelle du foie. Les articles, communications et ouvrages à ce sujet sont particulièrement abondants dans la littérature, et nous ne retiendrons ici que les plus significatifs.

COLL [23] signale, sur 24 chiens hépatiques, des taux sériques de T.G.P. multipliés par 3 à 10, et des taux de T.G.O. augmentés quoique faiblement.

Lors d'hyperhémolyse, BROCVIELLE [17] signale des taux de T.G.P. sérique fortement augmentés.

SODIKOFF [118], ainsi que GOLSTON [48] conseillent le dosage de la T.G.P. dans toutes les affections hépatiques, afin d'évaluer l'importance de la lyse hépato-cellulaire. Ce dernier auteur rapporte des valeurs usuelles de 10 à 80 U/l, et des valeurs de 80 U/l à 400 U/l signant une lyse modérée à moyenne.

BARSANTI [5], ainsi que Mc LAIN et Coll. [78] observent une élévation significative de la T.G.P. sérique lors d'obstruction des voies biliaires chez le chat.

BASSET [6] rapporte des taux multipliés par 2 à 10 chez les herbivores intoxiqués par le lupin.

STROMBECK [119] note sur 8 chiens atteints de carcinomes hépato-cellulaires primaires, une très forte élévation du taux de la T.G.P. sérique, et avance des valeurs de l'ordre de 670 U/l (pour une valeur usuelle de 55 U/l).

ELTINGER et FELDMAN /37/ utilisent ce test pour suivre, chez le chien, l'évolution d'une hépatite toxique.

GOETGHELUCK /47/, ainsi que CORNELIUS et HIMES /29/ considèrent ce dosage comme un test de choix dans l'exploration hépatique.

RICO /103/ considère que ce test est bien spécifique du foie, que le taux sérique de la T.G.P. est fortement augmenté lors d'hépatites chez le chien, mais il conseille également de doser la T.G.O. (dont le taux, lors d'hépatopathies, doit être également élevé).

PATNAIK /95/ constate des valeurs moyennes du taux de T.G.P. sérique, de 280 U/l, lors de carcinome hépato-cellulaire, et de 190 U/l lors de carcinoïde ou de sarcome. Il constate également de faibles élévations de ce taux lors de carcinomes des voies biliaires. Il juge d'autre part, dans ces affections, le dosage de la T.G.O. peu fiable mais trouve un intérêt au rapport T.G.O./T.G.P., ce rapport est inférieur à 1 lors de sarcome ou de carcinoïde, et supérieur à 1 lors de carcinome quel qu'il soit.

BOURGEOIS /13/ réserve le dosage de la T.G.P. aux hépatites aigües du chien, dans ce cas le taux est alors 200 à 300 fois supérieur aux valeurs usuelles, car dans les hépatites chroniques, le taux de T.G.P. n'est en moyenne que 2 fois plus élevé. Cet auteur rapporte également de fortes élévations du taux de T.G.O. sérique lors d'hépatites aigües chez le chien, et de faibles élévations lors d'hépatites chroniques.

HARDY et STEVENS /62/, ainsi que GROULADE et PECKER /55/, et GROULADE et GUERRE /52/, reprochent au dosage de la T.G.P. sérique son manque de spécificité hépatique. (GROULADE et GUERRE /52/ ont observé des perturbations de ce test lors de lésion du poumon, du rein, du coeur et de la rate). Toutefois, de nombreuses études expérimentales (intoxication au tétrachlorure de carbone) ont confirmé l'élévation du taux de T.G.P. sérique lors de cytolyse hépatique chez le chien.

BAUSSIER [7], GOETGHELUCK [47] et ROUSSEAU [109] chez les bovins, et RICO [103] et COLL [23] chez le chien considèrent que, si la T.G.O. sérique est toujours augmentée lors de lésions hépatiques récentes, cette augmentation reste toujours modérée, variable et passagère, ce qui rend ce test insuffisamment sensible. De plus, ces auteurs s'accordent à reprocher à la T.G.O. son manque de spécificité hépatique.

COFFMAN [21] considère que, bien que non spécifique du foie chez le chien, le dosage de la T.G.O. reste intéressant pour la persistance de son activité dans le sérum (temps de demi-vie = 12 heures [112]).

Valeurs usuelles de la T.G.P. :

- moins de 20 U/l d'après RICO [103],
- moins de 55 U/l d'après MEYER et Coll. [87] et STROMBECK [119],
- de 5 à 80 U/l d'après BOURDEAU et MORAILLON [12].

Valeurs usuelles de la T.G.O. :

- moins de 20 U/l d'après RICO [103]
- de 5 à 80 U/l d'après BOURDEAU et MORAILLON [12]

2.3.2. - Dosage de l'arginase.

Le dosage de l'arginase est cité par HARVEY et OBEID [63] comme une excellente épreuve du fonctionnement hépatique, et peut être même comme la meilleure.

SODIKOFF [118] considère ce dosage comme extrêmement spécifique du foie, et de plus le trouve simple et peu onéreux à effectuer, donc également utilisable chez les grands animaux. Il souligne également la précocité de la perturbation et la rapidité du retour à la normale lors de guérison.

CORNELIUS /28/ considère le test à l'arginase comme spécifique du foie et que toute élévation du taux sérique de cette enzyme signe un processus nécrotique hépatique.

NOONAN et MEYER /92/, proposent de coupler le dosage de l'arginase à celui de la T.G.P., ainsi que GOLSTON /48/ pour améliorer la valeur pronostique de ce test (la durée de demi-vie de la T.G.P. est de 20 h.).

KRAMER /75/ considère également l'arginase comme extrêmement spécifique du foie chez de nombreuses espèces dont le chine, mais reproche à ce test la longueur et la difficulté des manipulations et renvoie à la méthode colorimétrique directe proposée par MIA et KOGER en 1978 /89/ pour plus de simplicité.

Valeurs usuelles :

- taux d'arginase sérique : $0,03 \pm 0,01$ U/ml /27/

2.3.3. - Dosage de l'O.C.T.

D'une manière générale les auteurs s'accordent à reconnaître au dosage de l'O.C.T., en tant qu'épreuve fonctionnelle hépatique, une excellente sensibilité et une très bonne spécificité.

Pour LABADIE /76/, c'est le test le plus sensible de la souffrance hépato-cellulaire : le taux sérique d'O.C.T. s'élève lors d'hépatite, de néoplasie primaire ou secondaire et lors d'obstruction des voies biliaires. Cet auteur signale aussi que le lent retour à la normale du taux d'O.C.T. sérique fait de ce dosage un excellent test de guérison.

ROUSSEAU /109/ note également chez les bovins l'extrême précocité de ce test : les valeurs en sont perturbées avant même l'apparition des signes cliniques.

Valeurs usuelles de l'O.C.T. sérique chez le chien :

- taux extrêmement variable suivant les auteurs : de moins de 2 U/l à 350 $\pm$ 190 U/l [112],
- moyenne communément admise : 350 U/l [12].

2.3.4. - Dosage de la L.D.H.

FLORIO et Coll. [41], ainsi que SODIKOFF [118] jugent ce dosage sans intérêt.

BOURDEAU [11] et COFFMAN [21] préconisent de ne doser que la fraction hépatique de cette enzyme (L.D.H.5) pour obtenir un renseignement précis.

Pour CORNELIUS [27], seule la L.D.H.1 est spécifique du foie, mais il considère que la complexité du dosage exclut cette épreuve des tests de routine.

RICO et Coll. [105] notent un accroissement massif du taux de L.D.H.5 (et aussi de L.D.H.4, à un degré moindre) lors de cytolyse hépatique.

Valeurs usuelles d'après KELLER [73] :

- chiot de 1 jour : 139 $\pm$ 24 U/l
- chiot de 2 mois : 78,8 $\pm$ 4,0 U/l
- chient adulte : 17 à 54 U/l.

2.3.5. - Dosage de la G.L.D.

En médecine vétérinaire, le dosage de la G.L.D. est resté assez peu étudié en tant qu'épreuve de laboratoire pour l'exploration fonctionnelle hépatique. En effet, en médecine humaine, les résultats se sont montrés assez peu encourageants, tant du point de vue fiabilité que du point de vue reproducti-

bilité des résultats d'un individu à un autre.

KRAFT [74] signale qu'une élévation du taux sérique de la G.L.D. indique une nécrose hépato-cellulaire sévère, car les perturbations de ces valeurs sont tardives par rapport au début de l'affection.

RICO et Coll. [106] estiment que la G.L.D. est d'une bonne spécificité hépatique et que les hépatites aigues, nécrosantes ainsi que les ictères par rétention provoquent de fortes élévations du taux de la G.L.D. sérique.

GUELFI et Coll. [59], lors d'intoxication expérimentale de chiens au tétrachlorure de carbone (à l'aide d'une dose unique de 5 mg/kg administrée per os) observent une élévation du taux sérique de G.L.D., ainsi que des transaminases et un allongement du temps de QUICK, les autres tests n'étant pas ou peu perturbés.

Enfin CORNELIUS [28] précise que si la G.L.D. est présente en grande quantité dans le foie de tous les animaux domestiques, son dosage n'a jusqu'à présent été étudié que pour l'exploration fonctionnelle du foie chez les ruminants.

Valeurs usuelles de la G.L.D. sérique chez le chien, d'après KELLER [73] :

- chiot de 1 jour : $6,2 \pm 1,0$ U/l
- chiot de 2 mois : $7,3 \pm 0,7$ U/l
- chien de plus de 7 mois : 1 à 6 U/l.

2.3.6. - Dosage de l'I.C.D.

Les travaux à ce sujet sont relativement peu nombreux. Citons KANEKO [71] qui trouve ce test sans intérêt par manque de spécificité hépatique et FLORIO et Coll. [41] qui le signa-

lent comme intéressant chez le cheval uniquement. Par contre KELLER /73/ considère ce test comme étant d'une bonne spécificité hépatique.

Valeurs usuelles de l'I.C.D. sérique chez le chien d'après KELLER /73/ et SAUTET /112/ :

- de 0 à 6 U/l
- jusqu'à 10 U/l chez le jeune.

2.3.7. - Dosage de la S.D.H.

CORNELIUS et HIMES /29/ considèrent ce test comme spécifique et sensible de la nécrose hépatique.

SODIKOFF /118/ lui reconnaît également une étroite spécificité hépatique, mais reproche à ce dosage de nécessiter un important matériel et une extrême rigueur de manipulation.

COFFMAN /21/ précise en outre que le dosage doit être effectué dans les deux heures suivant le prélèvement, car la demi-vie de la S.D.H. est très brève.

Valeurs usuelles de la S.D.H. d'après SAUTET /112/

- de 1,5 à 2,15 U/l.

.../...

DISTRIBUTION TISSULAIRE DES PRINCIPALES ENZYMES UTILISEES DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE CHEZ LE CHIEN.

	Foie	Autres organes
T.G.P.	100	Coeur : 19,5 Autres : moins de 12.
G.L.D.	100	rein : 43 autres : moins de 40
I.D.	100	rein : 37,6 autres : moins de 17
C.H.S.	100	autres : moins de 10.

organe le plus riche = 100

	Foie	Coeur	Rein	Muscle	Pancréas	Intestin grêle
L.D.	55,5	100	97,2	95,6	13,7	29,9
G.G.T.	1	0	82	0	100	22
P.A.L.	0,5	0	12	0	13	100

organe le plus riche = 100

D'après KELLER [73].

O.C.T. : l'O.C.T. sérique chez le chien, d'après RICO et Coll. [104], provient à 90 % du foie.

ARGINASE : l'arginase, d'après HARVEY et OBEID [63] dans toutes les espèces et d'après CORNELIUS [27] chez le chien est très spécifique du foie.

T.G.O. : la T.G.O. chez le chien, d'après RICO et Coll. [103]; est ubiquitaire, mais elle est surtout contenue dans le foie et les muscles squelettiques.

2.4. - TESTS D'INFLAMMATION.

2.4.1. - Dosage des globulines.

Le dosage des globulines seules ne peut apporter aucun renseignement significatif sur une éventuelle affection hépatique. En effet une hépatite, mais aussi une inflammation de n'importe quel organe ou tissu est susceptible de provoquer une élévation du taux des globulines plasmatiques [17].

2.4.2. - Tests de floculation.

En médecine humaine, de nombreux tests utilisant le principe de la floculation des protéïnes ont été mis au point (test au thymol de Mc LAGAN, test à la céphaline-cholestérol de HANGER, réaction de GROS). Ils n'ont, en médecine vétérinaire pratiquement jamais été utilisés.

2.4.3. - Electrophorèse des protéïnes sériques.

Méthode évaluant aussi bien les protéïnes totales que les différentes fractions, l'électrophorèse permet une appréciation qualitative et quantitative des protéïnes totales (P.T.) de l'albumine (alb), des globulines (glob) α, β, et γ.

Dès 1961, ESPINASSE [38] et KARSANTI [72] observent, lors d'ictère chez le chien, une diminution du taux sérique des P. T. et de l'albumine, des valeurs normales des globulines $\alpha 1$, $\alpha 2$ et γ, une légère augmentation de la valeur des globulines $\beta 2$ et une augmentation plus nette des globulines $\beta 1$. Lors d'ictère accompagné de syndrôme urémique, ils signalent une élévation des globulines $\alpha 2$ avec des taux de globulines $\beta 1$ et γ en élévation modérée. Ces deux auteurs considèrent l'électrophorèse des protéïnes sériques comme un excellent test venant compléter la clinique, mais sans grande valeur s'il reste le seul test d'exploration fonctionnelle du foie.

Pour AUCLAIR-SEMERE et GROULADE [1], lors d'hépathites chez le chat, l'électrophorèse des protéïnes sériques serait un meilleur témoin de souffrance hépatique que le dosage des transaminases.

En 1974, GUELFI et FLORIO [58] communiquent les résultats suivants chez le chien :

- une hépatite aigue provoquera :

  . une hyper α 2globulinémie
  . une hypoalbuminémie en quelques jours
  . parfois une hyper γ globulinémie

- une inflammation chronique ou une cirrhose provoquera :

  . une hypoalbuminémie très marquée,
  . une hyper β et γ globulinémie, formant souvent un "bloc $\beta\gamma$".

Ces auteurs publient également les tracés électrophorétiques des protéines sériques chez le chien sain et dans quelques états pathologiques.

BROCVIELLE [17] précise que l'élévation du taux des globulines α 2 n'est pas spécifique d'une hépatite et que l'inflammation de n'importe quel organe est susceptible de provoquer le même résultat. Toutefois il reconnaît la formation d'un "bloc $\beta\gamma$" comme spécifique de la cirrhose hépatique.

GROULADE et Coll. [50] [53] [54] proposent des tracés de référence chez le chat sain et chez le chat atteint d'hépatite aigüe. Ils notent toutefois un décalage entre les signes cliniques et la modification des tracés, et signalent également que les pics d'hyper α 2 globulinémie signent une évolution.

Valeurs usuelles des protéïnes sériques du chien adulte d'après GUELFI et FLORIO [58] :

- protéïnes sériques : 69 g/l
- sérum albumine : 42,5 %
- α 1 globuline : 4,6 %
- α 2 globuline : 9,4 %
- β globuline : 24,3 %
- γ globuline : 19,1 %

Tracé électrophorétique d'un chien sain adulte, obtenu par GUELFI et FLORIO [58]), à l'E.N.V.T. :

.../...

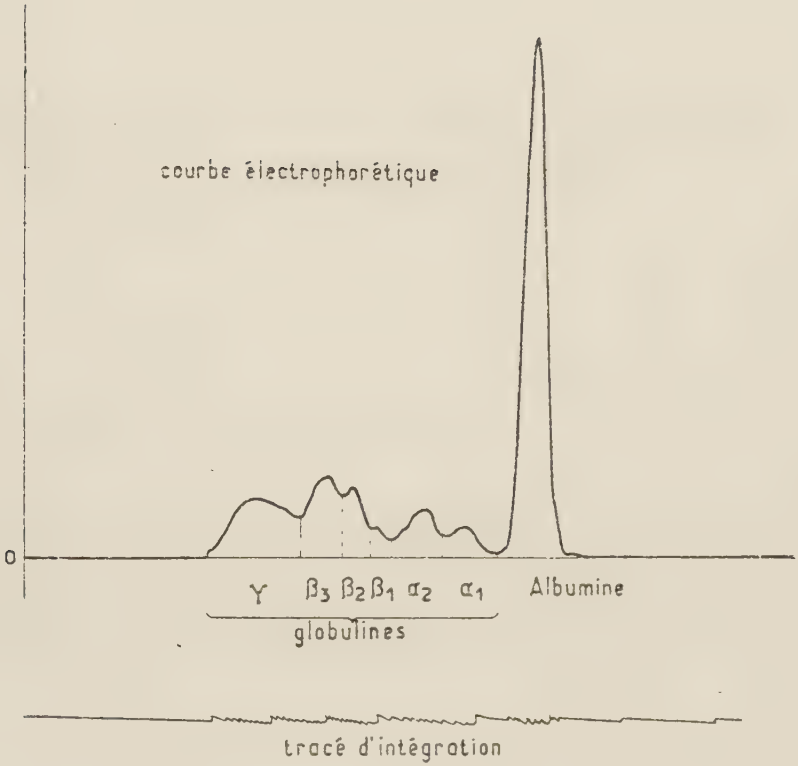


FIGURE 1. : Protéinogramme normal (acétate de cellulose). La surface représentant chaque fraction est limitée en haut par la courbe électrophoretique, en bas par la ligne de base et sur les côtés par des droites perpendiculaires à cette ligne abaissées à partir des creux de la courbe. Dans le cas ci-dessus, les valeurs, obtenues à partir du tracé d'intégration (*), sont les suivantes : Protéines sériques : 65 g/l; albumine : 34 g/l (51 p. 100); alpha 1 globulines : 3 g/l (5 p. 100); alpha 2 globulines : 5 g/l (7 p. 100); béta 1 + béta 2 globulines : 6 g/l (9 p. 100); béta 3 globulines : 7 g/l (11 p. 100); gamma globulines : 11 g/l (17 p. 100).

(*) Les électrophoreses illustrant cet article ont été réalisées par le système microzone BECKMAN; l'électrophorégramme représenté en bas de la figure n° 1 est agrandi environ 4 fois. Les lectures ont été effectuées avec l'analytrol BECKMAN.

III. - PERTURBATIONS DE CES TESTS LORS D'HEPATOPATHIE ET DE TOUTE AFFECTION A RETENTISSEMENT HEPATIQUE.

--

3.1. - LA PETITE "INSUFFISANCE HEPATIQUE".

Un animal, présentant à l'examen clinique des symptômes, aussi divers que peu significatifs, tels qu'une asthénie, un mauvais état général, un poil piqué, une dyspepsie, plus ou moins marquée, de "l'eczéma", etc... peut amener le praticien à soupçonner une insuffisance hépatique légère.

D'autre part, il peut être utile, pour différentes raisons (animal d'expérience, élevage canin important), en dehors de tout symptôme clinique, de dépister systématiquement chez le chien toute "faiblesse hépatique", même minime.

Il conviendra donc de confirmer ou d'infirmer cette suspicion par des examens de laboratoire sensibles, rapides et simples à réaliser.

Pour le dépistage de "l'insuffisant hépatique léger", nous préconisons :

- une analyse d'urine rapide (présence ou absence de pigments biliaires), puis,
- un dosage de la T.G.P. comme test de cytolyse, entièrement automatisé en laboratoire, donc rapide à réaliser, et bon marché,

- un dosage de la P.A.L., pour la mise en évidence d'une éventuelle cholestase, dosage également automatisé en laboratoire,
- éventuellement, si ces deux précédents tests ne sont que peu ou pas perturbés et que l'on souhaite une analyse plus sensible, mais non spécifique d'une affection particulière, nous préconisons le test de rétention de la B.S.P., plus précis mais plus lourd à mettre en oeuvre.

Signalons également un test prometteur, d'après KANEKO [71], mais non encore réalisable simplement pour de nombreux laboratoires : l'élévation des taux sanguins, mais surtout urinaires, de cystine, de thyrosine et leucine qui représenterait un signe sensible d'insuffisance hépatique, même légère.

MEYER et BURROWS [86'] estiment que le dosage des acides biliaires dans le sérum, avant et deux heures après un repos pourrait présenter de l'intérêt pour détecter une affection hépatique débutante.

3.2. - LES HEPATITES AIGUES ET SURAIGUES, LA NECROSE HEPATO-CELLULAIRE.

En l'absence d'ictère, lorsque le clinicien soupçonne une hépatite aigüe ou suraigüe, les examens de laboratoire permettant de confirmer ce diagnostic sont nombreux et variés. Il s'agira, avec un nombre de tests aussi réduit que possible, de mettre à la fois en évidence l'origine hépatique de l'affection et de préciser, si possible, son étiologie.

- La présence de pigments biliaires dans les urines indiquera une affection hépatique, mais n'apportera pas d'indication sur l'étiologie.

- les dosages enzymatiques apporteront des précisions supplémentaires : les taux de T.G.P. seront beaucoup plus élevés lors d'hépatite toxique que lors d'hépatite infectieuse ; le dosage de l'arginase, enzyme à demi-vie brève, permettra de suivre de près l'évolution de l'affection ; le dosage de la P.A.L., ou de la G.G.T., si l'animal est adulte et ne souffre pas de troubles osseux, nous renseignera sur le degré de cholestase, associée à la cytolyse.

- le temps de QUICK exprimera assez bien la gravité de l'affection [58].

3.2.1. - La maladie de RUBARTH.

Dès l'apparition des premiers signes cliniques, les taux de la T.G.P. et de la P.A.L. sont très élevés [13] [25] [20] [27], le temps de QUICK est très allongé [59] et la rétention de la B.S.P. notablement accrue [27]. La bilirubinémie reste encore normale.

Après quelques jours d'évolution, la nécrose hépatocellulaire se fait extrêmement sévère, et les taux sériques des transaminases, de la G.L.D., de l'arginase, de la S.D.H. et de l'O.C.T. atteignent des valeurs très élevées [13] [25] [27] [18] [74] [103] [106] [118]. Le temps de QUICK et le tracé électrophorétique restent très perturbés.

Après 15 jours d'évolution favorable de cette maladie, si les taux enzymatiques (sauf l'arginase) restent encore très élevés, le temps de QUICK est revenu à une valeur normale ou sub-normale [59] [27].

Pour confirmer un diagnostic clinique de la maladie de RUBARTH, nous conseillerons donc, compte tenu de la rapidité de l'évolution de cette maladie, les tests suivants :

- dosage des transaminases, rapide, dont les taux sont toujours élevés lors de maladie virale,
- dosage de l'arginase ou évaluation du temps de QUICK comme test de guérison (facultatif).

3.2.2. - Les leptospiroses.

Lors de leptospirose chez le chien, l'ictère apparaît très précocément, et l'on note des taux de T.G.P. supérieurs à 200 U/1 [55], des taux de T.G.O. plus ou moins élevés et des taux de P.A.L. atteignant rapidement 200 à 300 U/1 [617]. Ces valeurs restent toujours inférieures à celles relevées lors d'hépatites, toxiques ou virales.

3.2.3. - Les hépatites toxiques.

Lors d'hépatites toxiques, les taux sériques des transaminases et de la G.L.D. sont très élevés [59], le temps de QUICK est très allongé tandis que les autres tests sont peu perturbés en début d'évolution. CHALIFOUX [19] signale également une élévation de la P.A.L. marquée et constante lors d'intoxication au tétrachlorure de carbone chez le chien, et GUELFI et Coll. [124] précisent que ce résultat est obtenu même avec de faibles doses de ce toxique, donc en l'absence de cholestase intra-hépatique.

CORNELIUS [27] signale, lors d'hépatites aigues ou sub-aigues dues à l'ingestion d'aflatoxines chez le chien, une nécrose hépato-cellulaire, une cholestase intra-hépatique et une prolifération des canaux biliaires avec fibrose. Ce syndrome est associé à une C.I.V.D. et tous les tests enzymatiques, ainsi que l'épreuve à la B.S.P., sont très perturbés.

L'hépatite du Bedlington-Terrier, due à une intoxication par le cuivre, provoque une fibrose associée à une nécrose

diffuse ou en plaque du foie avec parfois une cirrhose post-nécrotique. D'après CORNELIUS [27], dans ce cas, tous les tests sont perturbés, notamment les taux sériques de la T.G.P. de la P.A.L. et de la bilirubine (dont plus de 50 % est conjuguée). D'après HARDY et STEVENS [62], la perturbation de la T.G.P. est inconstante et variable dans ce cas.

3.2.4. - Cas particulier des ictères : l'ictère hémolytique.

Lors d'ictère hémolytique (babésiose, anémie de GROULADE et MEYNARD, anémies auto-immunes), la bilirubine conjuguée apparaît dans les urines : ceci est dû à la possibilité de conjugaison rénale chez le chien.

Certains auteurs signalent, lors d'ictères hémolytiques, des élévations significatives des taux de T.G.P., de P.A.L. et de T.G.O. [17] [44] [61] [85]. En effet, on constate en pratique que les ictères hémolytiques du chien se compliquent souvent d'ictères hépatiques. La cholestase intra-hépatique est alors particulièrement marquée [59], mais c'est l'examen hématologique qui permettra de faire le diagnostic différentiel.

3.3. - LES HEPATITES SUBAIGUES ET CHRONIQUES.

3.3.1. - Fibrose et cirrhose hépatique.

Si l'on excepte les hépatites par rétention biliaire (voir ci-après), les perturbations des tests enzymatiques sont beaucoup plus faibles que lors des affections aiguës : en effet, lors de cirrhose hépatique chez le chien, le taux de T.G.P. est inchangé, d'après GREEN et BULMER [49], subnormal d'après KRAMER [75] et de deux fois sa valeur habituelle d'après BOURGEOIS [13].

CORNELIUS et HIMES [29] précisent que, puisque les taux enzymatiques sériques sont très peu perturbés, le test à la B.S.P. est alors précieux car lui-même est alors fortement perturbé.

Dans le cas de cirrhose hépatique, le tracé électrophorétique des protéines sériques sera extrêmement caractéristique. L'hypoalbuminémie très marquée (souvent moins de 20 g/l) s'associe à une hyperglobulinémie γ et β formant souvent bloc.

Tracé électrophorétique d'un chien atteint de cirrhose entraînant une ascite, obtenu par GUELFI et FLORIO [58].

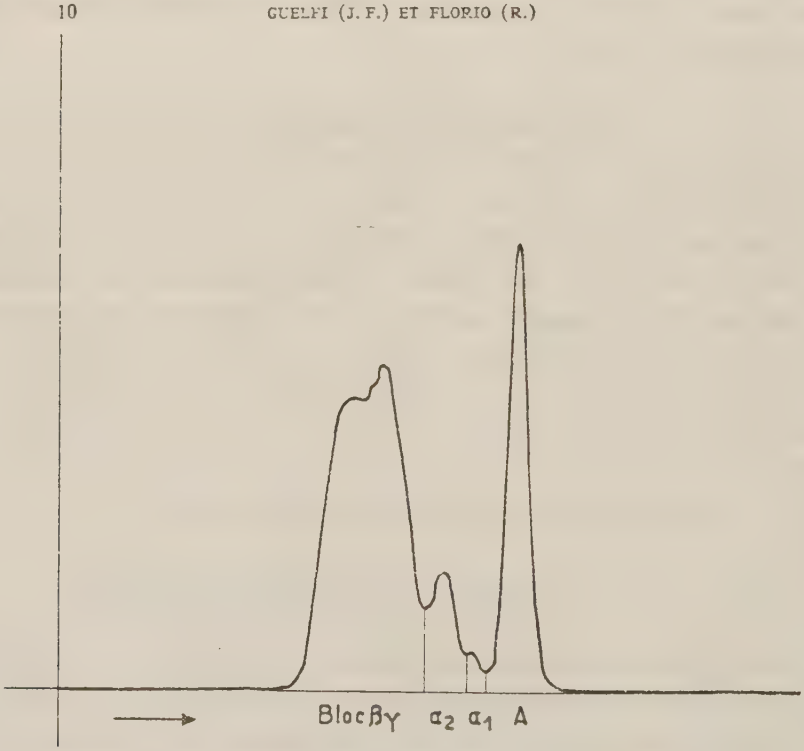


FIGURE 2 : Protéinogramme lors de cirrhose entraînant une ascite. Chien Berger Allemand mâle âgé de 7 ans. Protéines sériques : 78 g/l; albumine : 19 g/l (24 p. 100); alpha 1 globulines : 1 g/l (1 p. 100); alpha 2 globulines : 7 g/l (9 p. 100); béta globulines et gamma globulines : 51 g/l (65 p. 100).

CHALIFOUX [18], lors de cirrhose hépatique chez le chien, note un taux de P.A.L. qui croît régulièrement de la 1ère à la 7ème semaine, puis qui se stabilise à un niveau élevé.

Lors de suspicion d'une fibrose ou d'une cirrhose hépatique, les épreuves de laboratoire seront les suivantes :

- le test de rétention à la B.S.P. (fibrose) et/ou
- l'électrophorèse des protéines sériques (cirrhose).

3.3.2. - La cholestase extra-hépatique.

Les cas de cholestase extra-hépatiques spontanées sont extrêmement rares chez le chien, et les résultats rapportés ici proviennent de pathologie expérimentale (ligature du cholédoque).

Un tableau biochimique de cholestase extra-hépatique comprendra :

- une augmentation de la bilirubinémie (avec apparition de bilirubine conjuguée), (l'ictère n'étant cependant pas constant),
- un taux de P.A.L. atteignant 600 à 3000 U/1 [45] [48] [60 bis],
- un taux de G.G.T. multiplié par 5 à 10 [16] [60 bis]
- il existe également une cytolyse importante [60 bis]

Signalons que le cas de rupture des voies biliaires extra-hépatiques, décrit en pathologie spontanée chez le chien, se traduira presque exclusivement par une augmentation très importante de la P.A.L., de la bilirubine totale ainsi que de la présence en grande quantité de pigments biliaires dans les urines [57].

3.3.3. - "L'hépatite chronique active" (H.C.A.).

Pour MEYER et Coll. [87], l'hépatite chronique active commence par un syndrôme de cholestase et ils précisent les valeurs suivantes :

	Valeurs usuelles.	H. C. A.
T.G.P.	moins de 55 U/l	plus de 300 U/l
P.A.L.	moins de 80 U/l	plus de 100 U/l
G.G.T.	moins de 3 U/ml	inchangée
B.T.	moins de 0,6 mg/dl	20 mg/dl environ.

Selon CORNELIUS [27] les taux de P.A.L., de T.G.P. et de B.T. sont augmentés, mais aussi le taux des γ globulines sériques, avec une diminution du taux de l'albumine sérique. Cet auteur note également une élévation du taux de G.G.T. sérique. Il considère d'autre part, que l'augmentation de bilirubine conjuguée dans l'urine est un signe très sensible de cholestase.

SHULL [116] distingue l'hépatite chronique active avec et sans stase biliaire, et publie les chiffres suivants :

	TGP (U/l)	PAL (U/l)	GGT (U/l)	BT (mg/dl)
Valeurs usuelles	15 à 70	10 à 82	0 à 10	0,1 à 0,6
H.C.A. avec stase biliaire	112	670	17	17,1
H.C.A.	411	172	37	26,4
Hépato-cholangite chronique	349	111	23	0,2

3.3.4. - Les néoplasies.

Les néoplasies, de quelque nature qu'elles soient, entraînent toujours une élévation des taux d'O.C.T. et de L.D.H. ainsi que de la T.G.O. (multiplié par 10 à 20) assez tardivement [32]. Les protéïnes sériques ne varient pas.

STROMBECK [119] considère que les néoplasies primaires (carcinome, carcinoïde, sarcome) entraînent de fortes valeurs des taux de T.G.P. (650 à 700 U/l) de P.A.L. (2500 U/l) les taux de G.G.T. étant inchangés, alors que les néoplasies métastatiques peuvent entraîner de légères élévations du taux de T.G.P. et de P.A.L., avec de fortes élévations du taux de G.G.T. Cet auteur signale également qu'un carcinome hépato-cellulaire primaire entraîne une hyperprotéïnémie avec hypoalbuminémie, ce qui n'existe pas lors de néoplasie métastatique.

Signalons également, que d'après PATNAIK [95], un rapport de T.G.O./T.G.P. supérieur à 1 indique un sarcome ou un carcinoïde, alors qu'un rapport inférieur à 1 indique un carcinome.

SCHULL, lors de lymphosarcome avec métastases hépatiques, avance les chiffres suivants :

	Valeurs usuelles	Lymphosarcome
T.G.P.	15 à 70 U/l	321 U/l
P.A.L.	10 à 82 U/l	1080 U/l
G.G.T.	0 à 10 U/l	17 U/l
Bilirubine totale	0,1 à 0,6 mg/dl	0,9 mg/dl

3.3.5. - L'anastomose porto-cave congenitale.

Encore peu connue et rarement diagnostiquée, cette maladie se traduit par une participation plus ou moins amoindrie du foie au métabolisme général de l'organisme.

Cliniquement, on observe un syndrôme d'insuffisance hépatique plus ou moins marqué suivant l'importance du shunt.

Selon CORNELIUS [27], le taux de rétention de la B.S.P. est augmenté, ainsi que, parfois, les taux de P.A.L. et de T.G.P.. Cet auteur note également une hypo-albuminémie associé à un taux de γ globulines normal.

STROMBECK et ROGERS [20] ont noté, dans cette maladie, une diminution des taux d'alanine et de thréonine, ainsi que de la quasi totalité des acides aminés à chaîne ramifiée. Selon ces auteurs, un rapport acides aminés à chaîne ramifiée/acides aminés à chaîne aromatique inférieur ou égal à 1 conduit à un pronostic de mort de l'animal en quelques mois par ce qu'ils nomment "hépatic encéphalopathy" (la variation des taux sanguins de ces acides aminés entraîne une altération des concentrations des médiateurs du système nerveux central, donc des troubles encéphaliques).

D'après CORNELIUS [27], ce coma hépatique a une origine multifactorielle : une augmentation de l'ammoniaque dans le sang produisant une augmentation du taux d'acide amino-butyrique, acide inhibiteur des médiateurs chimiques du système nerveux central, et une diminution de la synthèse d'acétyl-choline avec effet inhibiteur sur la membrane des neurones.

Signalons qu'il existe des anastomoses porto-systémiques acquises lors de cirrhose.

3.3.6. - Influence des médicaments.

Il est maintenant bien connu que l'administration de certains médicaments, modifie les résultats de certains tests de l'exploration fonctionnelle du foie.

Dès 1970, PERRAULT et DRY [97] ont signalé chez l'homme des augmentations notables de la bilirubinémie induites par un traitement au phéno-barbital.

En 1974, DORNER et Coll. [36] ont montré, chez le chien, par électrophorèse des protéïnes sériques sur acétate de cellulose que les cortico-stéroïdes induisaient l'apparition d'une iso-enzyme de la P.A.L..

En 1974, GAUTIER [43] rapportait des allongements du temps de QUICK induits par des traitements à l'aspirine, chez le chien.

ROGERS et Coll. [107] en 1977, montrent, chez le chien, que des injections répétées de glucocorticoïdes (acétate de cortisone à raison de 5 mg/kg/jour pendant 3 à 4 semaines) induisent une augmentation modérée des taux de T.G.P. et G.G.T. une forte augmentation du taux de P.A.L., ainsi qu'une nette perturbation du test de rétention à la B.S.P..

Cette même année, HOFFMAN [66] signale que l'élévation du taux de P.A.L. peut également être induite chez le chien par des traitements au phénobarbital ou à la primidone, et RUCKEBUSCH [110] publie le tableau suivant, traduisant "l'extrusion des enzymes cytosolubles (aminotransférases, T.G.O., et T.G.P.) lors d'une atteinte cellulaire faible et des enzymes mitochondriales (déshydrogénase, L.D.H., et I.C.D.) lors de lésions graves".

- T.G.O. / T.G.P. } x par 5 toxiques faibles
- G.L.D. x par 10 organo-phosphorés
- I.C.D. x par 10 aflatoxines
- L.D.H. x par 150 toxiques forts
- O.C.T. x par 10 antimitotiques.

En 1980, MEYER et NOONAN [88], grâce à des expérimentations sur des chiennes adultes, recevant per os, pendant 82 jours des anticonvulsivants majeurs (diphénylhydantoïne et primidone), précisent les valeurs suivantes :

- le taux de la T.G.P. est doublé en 2 semaines,
- le taux de la P.A.L. est triplé en 3 semaines avec retour aux valeurs initiales en 5 semaines après arrêt du traitement,
- le taux de la G.G.T., de la B.T., de la T.G.O. ainsi que le test de la B.S.P. n'ont jamais été perturbés.

En 1980, toujours, OSBORNE et HARDY [94] communiquent une liste fournie, bien que non exhaustive, de médicaments pouvant altérer le fonctionnement hépatique, et donc susceptibles de perturber les tests d'exploration fonctionnelle de cet organe. Il s'agit :

- des anabolisants,
- des analgésiques (type acétaminophène)
- de certains antibiotiques (ampicilline, tétracyclines, érythromycine),
- des anti-convulsivants (type primidone, diphénylhydantoïne),
- de certains agents anti-néoplasiques,
- des anti-inflammatoires (type corticoïdes)
- des diurétiques (type furosémide),
- des anesthésiques halogènes (halotane...)

- des arsénicaux (thiacétarsémide)
- des tranquillisants (phénothiazine).

Selon ces auteurs ces substances agiraient sur le foie en :

- réduisant le flux sanguin hépatique,
- réduisant le liage médicament-protéine,
- altérant l'hépatocyte et/ou en diminuant leur nombre,
- provoquant un certain degré de cholestase, intra ou extra-hépatique, (surtout les androgènes /81/).

En 1981, BRAUN et Coll. /15/ observent également des modifications enzymatiques lors de l'injection d'un glucocorticoïde à action retardée, l'acétate de méthylprednisolone (Dépo-médrol N.D.), à des chiens sains à la dose de 4 mg/kg par voie intra-musculaire. Les augmentations de la P.A.L. et de la T.G.P. sont maximales entre le 15ème et le 25ème jour suivant l'injection ; la bilirubinémie ne varie pas. D'autre part les auteurs signalent une augmentation importante (x par 3 ou 4) de la sidérémie dès le premier jour ; le fer sérique diminue ensuite progressivement pour atteindre les valeurs de départ vers le 29e jour. L'origine de cette hypersidérémie n'est pas connue.

BADYLAK et VAN VLEET /2'/ étudient les effets de l'administration à des Beagles de prednisolone à la dose de 4,4 mg/kg/24 h., par la voie intramusculaire, pendant 14 jours. Ces auteurs observent les symptômes d'un hypercorticisme iatrogène après 7 jours de traitement. Sur le plan biochimique, une augmentation de la P.A.L. plasmatique est notée dès le 2e jour, un maximum (valeurs x par 64) étant atteint le 12e jour ; la T.G.O. augmente également dès le 3e jour, elle atteint son maximum le 12e jour (valeur x par 10) puis diminue progressivement. Les biopsies hépatiques révèlent dès le 2e jour (avec un maximum le 14e jour) une vacuolisation et une nécrose centrolobulaire ainsi qu'une surcharge en glycogène des hépatocytes.

3.4. - CHOIX D'UNE BATTERIE DE TESTS.

Après cette étude bibliographique des différents tests de l'exploration fonctionnelle hépatique, il nous appartient maintenant de guider le praticien en lui indiquant les tests les plus aptes à confirmer son diagnostic et son pronostic :

- Pour apprécier la cytolyse hépatique, il existe plusieurs enzymes spécifiques du foie ; l'augmentation du taux plasmatique de ces enzymes signe la cytolyse. Bien que des nuances puissent être obtenues si l'on dispose de la totalité de ces dosages, nous retiendrons la T.G.P., spécifique et précocément perturbée, dosée par tous les laboratoires ; cependant, sa décroissance plasmatique étant lente (15 jours au moins) après l'arrêt de la cytolyse, il peut être utile de réaliser également, en cinétique, le dosage de l'arginase qui se normalise 24 heures après l'arrêt de la cytolyse.

- Pour apprécier l'insuffisance hépato-cellulaire, les tests les plus fiables sont la mesure du temps de QUICK et le dosage de l'albumine sérique ; Ce dernier sera particulièrement intéressant lors d'affection hépatique chronique ; au contraire, le temps de QUICK sera perturbé lors d'atteinte aigüe. Mentionnons cependant la possibilité de coagulation intravasculaire disséminée lors d'hépatite aigüe qui aggrave les troubles de l'hémostase.

Certaines affections hépatiques chroniques s'accompagnent d'une hyperammoniémie et au contraire d'un taux d'urée sanguin particulièrement bas. Ces dosages auront pour intérêt, associés au test de tolérance à l'ammoniaque, de dépister les anastomoses porto-systémiques, peut être moins rares qu'on ne le pense.

- La cholestase extra ou intra-hépatique sera mise en évidence par le dosage de la P.A.L., les autres tests étant perturbés de façon moins constante. Néanmoins, il ne faut pas oublier la possibilité de variation de la P.A.L. due à des causes extra-hépatiques, troubles osseux par exemple ; en cas de doute l'appréciation du taux de G.G.T. permettra de trancher.

En cas d'ictère, un examen hématologique sera indispensable étant donné la fréquence des complications hépatiques au cours des hyperhémolyses du chien.

- Parmi les tests "d'inflammation", seuls les dosages des protéines sériques et l'électrophorèse des protéines méritent d'être retenus. En cas de cirrhose, stade terminal de la plupart des affections hépatiques chroniques, les β et γ globulines seront modifiées de façon assez typique.

- Parmi les tests de clairance nous ne retiendrons que les tests de rétention à la B.S.P..

- Dans tous les cas la recherche de la bilirubinurie sera effectuée.

La mise en oeuvre des tests choisis devra être guidée par le tableau clinique et par l'évolution de l'affection (voir tableau ci-après).

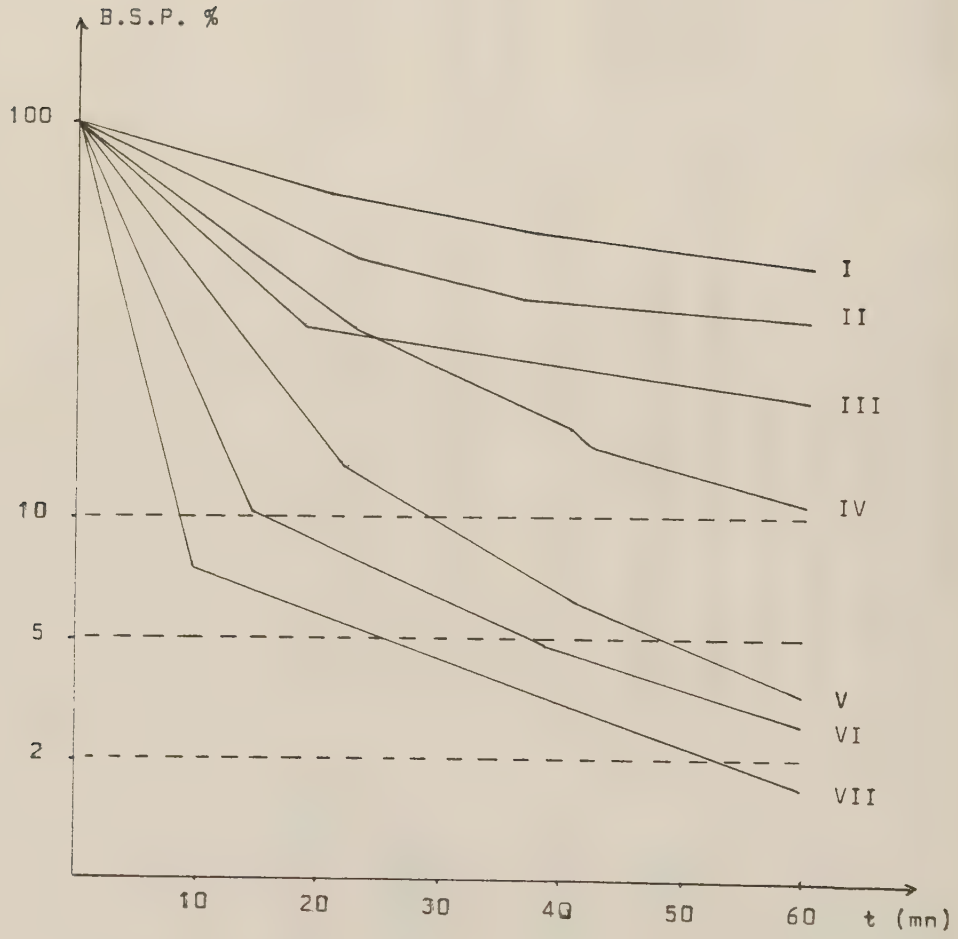
Il en est d'ailleurs de même du recours aux autres méthodes d'exploration telles que la radiographie ou la ponction-biopsie suivie d'examens histologiques.

Tous les moyens mis à la disposition du praticien se recoupent et se complètent, et c'est lui, qui, en dernier ressort, jugera lesquels seront les plus propres à l'éclairer.

.../...

SUSPICION CLINIQUE	TEST	INDICATIONS FOURNIES	PRELEVEMENTS
Affection hépatique aigüe	T.G.P.	Intensité de la cytolyse	5 ml de sang sur tube sec ou sur héparine
	Arginase	Persistance de la cytolyse	
	P.A.L.	Intensité de la cholestase	
	Temps de QUICK	Intensité de l'insuffisance hépato-cellulaire	5ml de sang sur citrate de soude ou sur oxalate
	Hémogramme	En cas d'ictère, permet le dépistage des hyperhémolyses compliquées d'hépatite	5 ml de sang sur E.D.T.A. et étalement de sang capillaire
Affection hépatique chronique	P.A.L., T.G.P.	Hépatite chronique active, hypercorticisme	5 ml de sang sur tube sec ou sur héparine
	G.G.T.	Tumeurs	
	Protéinémie, électrophorèse des protéines	Hypoalbuminémie dans les insuffisances hépatiques chroniques; bloc dans les cirrhoses	
	Urémie, ammoniémie, test de tolérance à l'ammoniaque	Mise en évidence des anastomoses porto-systémique congénitales ou acquises	un ou plusieurs prélèvement de sang sur E.D.T.A.
Dépistage précoce des affections hépatiques ou troubles modérés	Clairance de la B.S.P.	Non spécifique, mais précocement perturbé	prélèvement de sang en cinétique

Résultats de l'épreuve de rétention à la B.S.P. (12).



I - Cirrhose avec ascite
II - Hépatite aigüe
III - Hépatite et cholestase
IV - Cirrhose sans ascite - cancer
V - Insuffisance hépatique
VI - Ralentissement hépatique et hépatite subaigüe
VII- Valeurs normales d'épuration

Etats pathologiques modifiant l'épreuve à la B.S.P. :

- Facteurs hépatiques freinant l'épuration :

  . hépatites infectieuses aigues ou subaigues (maladie de RUBARTH, leptospirose, hépatite focale),
  . intoxication (thallium, xylidine, tétrachlorure de carbone),
  . stéatose hépatique avec nécrose centro-lobulaire,
  . stéatose hépatique associée à un diabète sucré, amyloïdose,
  . cancers primitifs du foie ou métastases hépatiques,
  . fibrose diffuse, dégénérescence hépatique avec ascite,
  . cirrhose, obstruction, cholestase,
  . (parfois angiome hépatique, cirrhose hypertrophique : ↗ l'épuration).

- Facteurs extra-hépatiques freinant l'épuration :

  . gastro-entérite bactérienne,
  . entérite coccidienne, ulcères duodénaux,
  . cancer de la tête du pancréas,
  . affections utérines.

- Facteurs modifiant le flux sanguin hépatique :

  . insuffisance cardiaque,
  . dirofilariose,
  . choc, deshydratation.

- Facteurs extra-hépatiques augmentant l'épuration :

  . hyperthyroïdie,
  . augmentation de l'excrétion rénale.

Valeurs usuelles observées à l'E.N.V.T. chez des chiens adultes (1 à 8 ans).

(laboratoire de Biochimie Médicale et laboratoire de pathologie médicale).

- G.G.T. : inférieur à 10 U/l (D.G.K.C., réactif Boehringer)
- P.A.L. : inférieur à 80 U/l
- T.G.P. : inférieur à 40 U/l
- T.G.O. : inférieur à 40 U/l

(méthodes recommandées par la S.F.B.C., réactifs Bio-Mérieux)

- Temps de QUICK : 6,5 à 8,5 s (avec la technique publiée par FLORIO (R.) et Coll. [41]).

- Electrophorèse des protéînes sériques : d'après GUELFI et FLORIO [58] :

. protéînes sériques : 69 g/l
. sérum albumine : 42,5 %
- α 1 globuline : 4,6 %
- α 2 globuline : 9,4 %
- β globuline : 24,3 %
- γ globuline : 19,1 %

°°°

CONCLUSION

Si la littérature abonde en tests d'exploration de la fonction du foie, un point de vue plus pragmatique vise à en utiliser un nombre réduit pour obtenir des renseignements les plus complets possibles.

Nous pouvons résumer le choix que nous avons tenté d'effectuer, de la manière suivante :

- En cas de suspicion d'affection hépatique aigue, effectuer :

  . une évaluation du temps de QUICK,
  . un dosage de la T.G.P. (éventuellement associé par celui de l'arginase),
  . un dosage de la P.A.L. (ou de la G.G.T. sous certaines conditions).

- En cas de suspicion d'affection hépatique chronique :

  . un dosage des protéïnes totales et une électrophorèse des protéïnes sériques,

. un dosage de la T.G.P.
. un dosage de la P.A.L.

- dans tous les cas, l'analyse d'urine pour la recherche des sels et pigments biliaires devra être systématiquement pratiquée.

Néanmoins, ces tests sont modifiés lors d'atteinte hépatique relativement importante. La clairance de la B.S.P. semble être le test le plus précocément perturbé mais on peut lui reprocher son manque de spécificité.

D'autre part, les données bibliographiques concernant les modifications des paramètres biologiques lors d'affections hépatiques spontanées, diagnostiquées de façon irréfutable par biopsie ou par examen histologique post-mortem, ne sont guère nombreuses.

Il serait donc utile, dans le cadre d'une recherche clinique, de réaliser chez des chiens suspects de troubles hépatiques, de quelque nature qu'ils soient :

- un examen clinique approfondi,
- l'ensemble des tests actuels de l'exploration fonctionnelle,
- un examen histo-pathologique, histologique (biopsie hépatique),
- des tests fonctionnels au sens strict (telle la clairance de l'antipyrine la recherche des acides biliaires) pour compléter la gamme des épreuves déjà existantes.

Le choix des examens complémentaires à effectuer serait alors fondé sur des critères objectifs, ce qui n'est peut être pas toujours le cas en l'état actuel de nos connaissances.

°°°°°

Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur GUELFI

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur FEDOU

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 9 - 11 - 1982
Le Président de l'Université Paul Sabatier

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE.

1. - AUCLAIRE-SEMERE (G.) et GROULADE (P.) -
A propos d'un cas d'hépato-néphrite chez le chat.
Bull. Acad. Vet. Fr., 1979, 52, 475-481.

2. - BADYLAK (S.F.) et VAN VLEET (J.F.) -
Alteration of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in dogs with hepatic disease.
Am. J. Vet. Res., 1981, 42, 12, 2054-2056.

2' - BADYLAK (S.F.) et VAN VLEET (J.F.) -
Sequential morphologic and clinicopathologic alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoïd hepathopathy.
Am. J. Vet. Res. 1981, 42, 1310-1318.

3. - BAGWHAT (G.A.) -
Sensitivity of liver function tests.
Brit. Med. J., 1980.

4. - BARDIES (J.) -
La G.G.T. sérique chez les équidés.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1980.

5. - BARSANTI (J. A.) et Al.
Adenocarcinoma of the extrahepatic bile duct in a cat.
J. Small Anim. Pract., 1976, 17, 599-605.

6. - BASSET (F.) -
Principes toxiques d'origine végétale à tropisme hépatique.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1975.

7. - BAUSSIER (M.) -
L'exploration de la fonction hépatique chez les bovins. Etude spéciale de l'épreuve à la B.S.P.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1980.

8. - BERTRAND (P.A.) -
Dosage du cholestérol total et du cholestérol estérifié chez le chien.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1973.

9. - BERTRAND (L.) et BLANC (F.) -
L'exploration biologique des maladies du foie.
Le Concours Médical, 1978, 20, 3229.

10.- BLOOD (D.C.) et HENDERSON (J.A.) -
Médecine Vétérinaire, 2e Ed. Fr. d'après la 4e Ed. Anglaise, 1976.

11.- BOURDEAU (P.) -
Contribution à l'étude de l'épreuve à la B.S.P. chez le chien.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1979.

12.- BOURDEAU (P.) et MORAILLON (R.) -
Place de l'épreuve à la B.S.P. dans l'exploration hépatique.
Rev. Med. Vet., 1981, 157, 11, 765-773.

13.- BOURGEOIS (F.R.M.) -
Les amino-transférases sériques chez le chien. Variations physiologiques et pathologiques.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1980.

14. - BRAUN (J.P.) -
Contribution à l'étude de la G.G.T. chez les animaux domestiques.
Thèse Univ. Toulouse : Sci. Tech. Prod. Anim., 1980.

15. - BRAUN (J.P.), GUELFI (J.F.), THOUVENOT (J.P.) et RICO (A.G.)
Haematological and biochemical effects of a single intramuscular dose of a 6α- methylprednisolone acetate in the dog.
Res. Vet. Sci., 1981, 31, 236-238.

16. - BRAUN (J.P.), RICO (A.G.), BENARD (P.) et BURGAT-SACAZE(V.)
La G.G.T. : de la pathologie humaine à la biologie animale.
Ann. Biol. Clin., 1977, 35, 433-457.

17. - BROCVIELLE (P.) -
Contribution à l'étude des ictères chez les carnivores domestiques. Bilan d'une série d'épreuves à l'E.N.V.L.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1978.

18. - CHALIFOUX (A.) -
Enzymes sériques pour le diagnostic des hépatopathies canines.
Information Vétérinaire, 1972, 14, 1-207.

19. - CHALIFOUX (A.) et LAGACE (A.) -
Enzymes sériques pour le diagnostic de la nécrose hépatique aigüe expérimentale.
Can. J. Comp. Med., 1969, 33, 3, 178-186.

20. - CLERC (B.) et PARODI (A.) -
Hépatite contagieuse canine.
Le Point Vétérinaire, 1974, 3.

.../...

21. - COFFMAN (J.) -
Clinical chemistry and physiopathology of horses. Enzymology Part. 1.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 1979, 74, 11, 1644-1649.

Clinical chemistry and physiopathology of horses. Enzymology Part. 2.
Vet. Med. Small Clin., 1979, 74, 12, 1791-1795.

22. - COLES (E.E.) -
Le laboratoire en clinique vétérinaire.
Vigot Ed., 1979.

23. - COLL (J.L.) -
Variation des transaminases sériques dans les affections hépatiques et cardiaques.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1965.

24. - COLLOQUE INTERNATIONAL SUR LA G.G.T. -
Boeringer Mannheim France, Paris, 1974.

25. - COMPAGNUCCI (M.), PILET (C.), CHEVET (A.) et GORET (P.) -
Contribution à l'hépatite contagieuse du chien.
III. Essai de "diagnostic enzymatique" de l'infection expérimentale du chien.
Bull. Acad. Vet., 1963, 36, 35-39.

26. - COQUENTIN (Y.B.) -
Contribution à l'étude de l'épreuve à la B.S.P. chez le cheval.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1975.

27. - CORNELIUS (C.E.) -
Biochemical evaluation of hepatic function in dogs.
J.A.A.M.A., 1979, 15, 259-269.

28. - CORNELIUS (C.E.) -
Liver function in clinical biochemistry of domestic animals.
2e Ed., 1970, 1, 161.

29. - CORNELIUS (C.E.) et HIMES (J.A.) -
New concepts in canine hepatic functions.
J. Am. Anim. Hosp. Ass., 1973, 9, 2, 147-150.

30. - COUTURE (J.CH.) et LAFARGUE (P.) -
La γ-Glutamyl-Transpeptidase ou la γ-Glutamyl-Transférase (G.G.T.).
Médecine et Armées, 1974, 2, 919-922.

31. - CRAWLEY (G.J.) et SWENSON (M.J.) -
Blood serum enzymes as diagnostic aid in canine heart disease.
Am. J. Vet. Res., 1963, 24, 1271-1279.

32. - CUARTERO (R.A.) et Coll. -
Rev. Clin. Espan., 1973, 128, 475.

33. - DARRASPIN (E.), FLORIO (R.), COTTEREAU (P.), LESCURE (F.) et CAMPREDON (G.) -
Sur l'intérêt du rapport sérique cholestérol total/phospholipides dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance hépatique du chien.
Rev. Patho. Gen. Comp., 1959, 59, 1349.

34. - DESBORDES (J.) -
Exploration biologique fonctionnelle hépatique.
Q.S. Vet., 1970, 1.

35. - DORNER (J.L.) et BASS (V.D.) -
Normal prothrombin time and partial thromboplastin time of the dog.
J. Am. Anim. Hosp. Ass., 1974, 10, 4, 412-414.

36. - DORNER (J.L.), HOFFMAN (W.E.) et LONG (G.B.) -
Corticosteroîd induction of an isoenzyme of Alkalin Phosphatase in the dog.
Am. J. Vet. Res., 1974, 35, 11, 1457-1458.

37. - ELTINGER (J.J.) et FELDMAN (E.C.) -
Toxic hepatitis in dog.
M.V.P., 58, 1977, 45-57.

38. - ESPINASSE (J.M.) -
Etude électrophorétique du protéinogramme sérique dans les affections hépato-rénales du chien.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1961.

39. - EWEN et GRIFFITHS-
Gamma Glutamyl Transpeptidase : elevated activities in certain neurologic disease.
Amer. J. Clin. Path., 1973, 59, 2.

40. - FAUVERT (R.) -
Classification dans l'exploration fonctionnelle du foie.
La Revue du Praticien, 1963, 13, 10 bis, 1153-1161.

41. - FLORIO (R.), GUELFI (J.F.), LESCURE (F.), RICO (A.G.) et LORGUE (G.) -
Renseignements fournis par l'examen biochimique du sang des carnivores et équidés domestiques.
Rev. Med. Vet., 1971, 34, 95-119.

42. - GARCIA (M.) -
Le rapport C.E./C.T. sérique dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique du chien.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1955.

43. - GAUTIER (A.)
Etalonnage du taux de prothrombine chez le chien.
Q.S. Vet., 1974, 9, 4, 56.

44. - GENEVOIS (J.P.) -
La bilirubine dans les différents types d'ictère chez le chien.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1971.

45. - GIRARD (P.F.) et PELLET (H.) -
Médecine expérimentale
Masson et Cie Ed., 1967.

46. - GODFRAIN (J.C.), RICO (A.G.), LORGUE (G.), BURGAT-SACAZE (V), et DE SAQUISANNES (P.) -
Contribution à l'étude de l'aminoacidémie du chien.
Rev. Med. Vet., 1969, 120, 7, 603-613.

47. - GOETGHELUCK (J.C.) -
Contribution à l'étude des transaminases sériques et de leur rapport avec les lésions hépatiques chez les bovins.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1970.

48. - GOLSTON (R.T.) et Coll. -
Hepatic function tests. 1. Hepatic enzymology.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 1981, 76, 642-646.

49. - GREEN (H.H.) et BULMER (W.S.) -
Cirrhosis in a dog.
Can. Vet. J., 1972, 13, 285-289.

50. - GROSLAMBERT (P.), GROULADE (J.) et GROULADE (P.) -
L'électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose chez le chat en pathologie.
Rev. Med. Vet., 1981, 132, 6, 453-462.

51. - GROULADE (P.) -
Quelques constantes hématologiques et biochimiques chez le chien et le chat.
L'Animal de Compagnie, 1977, 3, 233-236.

52. - GROULADE (P.) et GUERRE (R.) -
Les transaminases : leur valeur chez le chien normal et dans quelques états pathologiques.
L'Animal de Compagnie, 1977, 4, 419-426.

53. - GROULADE (P.), GROULADE (J.) et GROSLAMBERT (P.) -
Protéines sériques du chat normal selon l'âge. Electrophorèse sur acétate de cellulose.
Bull. Acad. Fr., 1978, 51, 201-210.

54. - GROULADE (P.), GROULADE (J.) et GROSLAMBERT (P.) -
Protéines sériques chez le chat normal selon l'âge et dans quelques états pathologiques.
Congrès International Vétérinaire de Médecine et Chirurgie des Animaux de Compagnie (C.I.V.A.C.), Paris, 15, 16, et 17 juin 1978.

55. - GROULADE (P.) et PECKER (J.) -
Les transaminases chez le chien normal (ses variations avec l'âge).
Bull. Acad. Vet., 1973, 124, 1311-1323.

56. - GUELFI (J.F.) -
Fiches de Médecine Canine : syndrômes et symptômes majeurs.
Rev. Med. Vet., 1975, 126, 1733-1740.

57. - GUELFI (J.F.) -
Fiches de Médecine Canine : syndrômes et symptômes majeurs.
Rev. Med. Vet., 1976, 127; 153-162.

58. - GUELFI (J.F.) et FLORIO (R.) -
De l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires en pathologie canine.
Rev. Med. Vet., 1974, 1, 9-23.

59. - GUELFI (J.F.), BRAUN (J.P.), THOUVENOT (J.P.) et SALETES (M.)
Enzymes sériques en sémiologie hépatique chez le chien. Etude expérimentale et clinique.
7 th World Congress W.S.A.V.A., Barcelone, 1980.

60. - GUELFI (J.F.), et DULIEU (J.) -
Le temps de QUICK chez le cheval de sport.
Pratique Vétérinaire Equine, 1977, 9, 91-93.

60' - GUELFI (J.F.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.), THOUVENOT (J.P.), et RICO (A.G.) -
Value of so-called cholestasis markers in the dog : an experimental study.
Res. Vet. Sci., à paraître.

61. - GUERRE (R.) -
Les phosphatases alcalines.
L'Animal de Compagnie, 1976, 11, 3, 295-303.

62. - HARDY (R.M.) et STEVENS (J.B.) -
Chronic progressive hepatitis in Bedlington Terrier.
Proc. A.A.H.A., 45 th ann. Mgt., 1978, 187-190.

63. - HARVEY (P.G.) et OBEID (H.M.A.) -
The applications of certain liver function tests including serum alkalin phosphatase estimation to domesticalanimals in Soudan.
Brit. Vet. Journ., 1974, 130, 6, 544.

64. - HOE (C.M.) et HARVEY (Y.G.) -
An investigation into liver function tests in dogs.
Part 1 : serum transaminases .
J. Small Anim. Practise, 1967, 2, 22-31.

65. - HOE (C.M.) et WILKINSON (J.S.) -
Liver function : a review.
Australian Vet. Journ., 1973, 49, 163.

66. - HOFFMANN (W.E.) -
Diagnostic value of canine Serum Alkalin Phosphatase and Alkalin Phosphatase isoenzymes.
Clin. Chim. Acta., 1977, 13.

67. - IKEDA (J.), YAMAOKA (S.), WANATEBE (H.) et KAMEYA (T.) -
Evolution of serum S.D.H., G.L.D.H., I.C.D.H. et G.G.T. activities in horses following CCL4 administration.
Exp. Rep. Equine Hlth. Lab., 1976, 13, 1-7.

68. - JACOBS (W.L.W.) -
G.G.T. in disease of the liver, cardiovascular system in diabete melittus.
Clin. Chim. Acta., 1972, 38, 419-434.

69. - JONCOURT (A.) -
Test à la B.S.P. chez le chien. Technique. Résultat physiologique. Contrôle de l'épreuve à la B.S.P. Technique de ponction-biopsie du foie.
Thèse Doct. Vet. Crétreil, 1969.

70. - KAMPA (L.S.), JARSABEK (J.) et CLAIN (J.) -
Use of serum glutamyl transpeptidase activity in the identification of elevated serum alkalin phosphatase.
Clin. Chim. Acté., 1975, 21, 970.

71. - KANEKO (J.) -
Clinical biochemistry of domestic animals.
3nd Ed., Academic Press., New-York et Londres, 1980.

72. - KARSENTI (A.L.M.) -
Contribution à l'étude électrophorétique du sérum du chien.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1961.

73. - KELLER (P.) -
Enzyme activities in the dog. Tissu analyses, plasma values, and intracellular distribution.
Am. J. Vet. Res., 1981, 42, 4, 575-582.

74. - KRAFT (W.) -
Laboratory diagnosis of liver disease.
Am. J. Vet. Res., 1978, 24, 2.

75. - KRAMER (J.W.) -
Clinical enzymology. Clinical biochemistry of domestic animals, 3nd Ed., academic press, New-York et Londres, 1980, 193-194.

76. - LABADIE (P.) -
L'O.C.T. et son intérêt clinique.
La Revue du Praticien, 1972, 22, 12, 2001-2009.

77. - LAFAGE (P.) -
L'épreuve à la B.S.P. chez le chien.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1969.

78. - Mc LAIN (D.L.) et All. -
Alkalin Phosphatase and its isoenzymes in normal cat and in cat with biliary obstruction.
Med. Ohio State Univ., Colombus.

79. - LARTILLOT (S.) et VOGEL (C.) -
Dosage de l'O.C.T. sérique.
Feuillet de Biologie, 1972, 13, 67, 59-65.

80. - LEGAEY (Y.) et LABE (J.) -
Conduite diagnostique devant un ictère chez les carnivores domestiques.
Le Point Vétérinaire, 1977, 5, 23, 19-25.

81. - LUNEL (J.) -
Les ictères médicamenteux.
Annales de gastro-entérologie et d'hépatologie.
1976, 6, 5, 379-390.

82. - MATHOULIN (R.) -
Mise au point du temps de QUICK.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1967.

83. - MARSHALL (M.) et KAPLAN (M.D.) -
Alkalin Phosphatase.
Gastroenterology, 1972, 62, 452-463.

84. - MARIE (C.) -
Le temps de QUICK, test d'insuffisance hépatique chez le chien.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1959.

85. - MARTIN (G.) -
Contribution à l'étude des bilirubines libres et conjuguées chez le chien et le cheval. Essai de dosages.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1968.

86. - MELLIN (P.) -
Contribution à l'étude de l'exploration fonctionnelle du foie par le test à la B.S.P.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1968.

86' - MEYER (D.J.) et BURROWS (C.F.) -
The liver Part II : Biochemical diagnosis of hepatobiliary disorders in the dog.
The Compendium of continuing education, 1982, 4, 706-718

87. - MEYER (D.J.), IVERSON (W.V.) et TERELL (T.G.) -
Obstructive jaundice associated with chronic active hepatitis.
Am. J. Vet. Res., 1980, 40, 2.

88. - MEYER (D.J.) et NOONAN (N.E.) -
Liver tests in dogs receiving anticonvulsivant drugs. (diphenylhidentoïn and primidone).
J. of Am. Anim. Ass., 1981, 17, 261-264.

89. - MIA (A.S.) et KOGER (H.D.) -
Direct coloric determination of serum arginase in various domestic animals.
Am. J. Vet. Res., 1978, 39, 8, 1381-1383.

90. - MORAILLON (R.) -
Principaux examens biochimiques utilisés en médecine vétérinaire du cheval et des carnivores.
Bull. Ass. Fr. Vet. Microbiol. Immunol. 1973, 12, 39-49.

91. - MULLEN (P.A.) -
The diagnosis of liver dysfunction in ferm animals and horses.
Vet. Rec., 1976, 99, 330.

92. - NOONAN (N.E.) et MEYER (D.J.) -
Use of plasma arginase and G.G.T. as specific indicators of hepatocellular or hepatobiliary diseases in the dog.
Am. J. Vet. Res., 1979, 40, 7, 942-947.

93. - NYSSEN (H.) et DORCHE (J.) -
Classification de l'exploration fonctionnelle du foie par les enzymes.
G. M. de France, 1971, 78, 17, 2657-2666.

94. - OSBORNE (A.) et HARDY (R.M.) -
7 th World Congress. World Small Animal Veterinary Association Barcelone, septembre 1980.

95. - PATNAIK (A.K.) -
Canine hepatic neoplasm : a clinico-pathology studie.
Vet. Path., 1980, 17, 553-564.

96. - PAGES (J.P.) -
L'utilisation d'un petit colorimètre en clientèle.
L'Animal de Compagnie, 1980, 15, 1, 25-31.

97. - PERRAULT (M.) et DRY (J.) -
La Revue du Praticien, 1970, 20, 33, 5286.

98. - PICQ (G.) -
Le taux de prothrombine chez le chien. Son apprécia-
tion par la méthode de QUICK.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1955.

99. - POLONOVSKI (M.) -
Biochimie médicale.
8e et 10e Ed., 3 fascicules, Paris Masson, 1971, 1973,
1977.

100. - POSTOLLEC (G.) -
L'O.C.T. chez le cheval. Intérêt et dosage.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1976.

101 - PUYT (J.D.) -
Contribution à l'étude de l'ammoniémie du chien.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1973.

102. - RICO (A.G.) -
Enzymes utilisées en sémiologie biochimique vétérinaire.
Bull. G.T.V., 1977.

103. - RICO (A.G.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.) et SAUTET (J.Y.) -
Activités enzymatiques sériques en sémiologie biochimique
L'Animal de Compagnie, 1976, 11, 2, 133-138.

104. - RICO (A.G.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.) et SAUTET (J.Y.) -
Activités enzymatiques sériques et sémiologie biochi-
mique : L'Ornityl-Carbamyl Transférase du chien.
L'Animal de Compagnie, 1973, 11, 3.

105. - RICO (A.G.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.) et SAUTET (J.Y.) -
Activités enzymatiques sériques en sémiologie biochimique.
L'Animal de Compagnie, 1977.

106. - RICO (A.G.), GODFRAIN (J.C.), BRAUN (J.P.), BENARD (P.) et BURGAT-SACAZE (V.) -
Dosages enzymatiques sériques en clinique canine.
Rev. Med. Vet., 1973, 124, 1299-1310.

107. - ROGERS (W.A.) et RUEBNER (B.H.) -
A retrospective study of probable glucocorticoïd-induced hepatopathy in dogs.
J.A.V.M.A., 1977, 170, 6, 603-606.

108. - ROSALSKI (J.) et RAU (D.) -
Serum Gamma-Glutamyl-Transpeptidase.
Adv. Clin. Chim., 1975, 17, 53-107.

108'- ROTHUIZEN (J.) et VAN DEN IMGH (T.S.) -
Rectal ammonia tolerance test in the evaluation of portal circulation in dogs with liver disease.
Res. Vet. Sci., 1982, 33, 22-25.

109. - ROUSSEAU (P.) -
Intérêt diagnostique du dosage de certaines enzymes plasmatiques en pathologie hépatique bovine.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1970.

110. - RUCKEBUSCH (Y.) -
Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique animale.
Maloine S.A., Paris, Ed., 1977.

111. - SAINTE-CROIX (A.) -
Etude comparative de quelques tests d'insuffisance hépato-cellulaire chez le chien.
Thèse. Doct. Vet., Toulouse, 1971.

112. - SAUTET (J.) -
Enzymologie sémiologique canine. Etude bibliographique.
Thèse Doct. Vet., Toulouse, 1976.

113. - SCHOTMAN (A.J.H.) et WAGENHAAR (G.) -
Hyperlipemies in ponies.
Zhl. Vet. Med., 1969, 1.

114. - SERVANT (D.) -
Utilisation des matières colorantes en médecine vétérinaire pour l'exploration fonctionnelle hépatique.
Thèse Doct. Vet., Lyon, 1972.

115. - SHERLOCK (J.) -
Disease of the liver and biliary system.
Blackwell Ed., Oxford, 1975, 61, 115.

116. - SHULL (R.M.) -
Diagnostic use of serum Gamma-Glutamyl-Transpeptidase in canine liver disease.
Am. J. Vet. Res., 1979, 40, 9, 1321-1324.

117. - SICOT (C.) -
Le bilan hépatique en 1973.
La Revue du Praticien, 1973, XXIII, 54, 4859, 4862.

118. - SODIKOFF (C.) -
Arginase : a liver specific enzyme.
M.V.P., 1980, 61, 135-137.

119. - STROMBECK (D.R.) -
Clinicopathologic feathure of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dog.
J.A.V.M.A., 1978, 173, 267-269.

120. - STROMBECK (D.R.) et ROGERS (Q.) -
Plasma amino-acid concentration in dogs with hepatic disease.
J.A.V.M.A., 1978, 173, 93-96.

121. - VAISSAIRE (J.P.) -
Le chien animal de laboratoire.
Vigot Frères Ed., 1972.

122. - VILLARD (J.) -
Des méthodes de mesure de la coagulation sanguine chez le cheval et en particulier de la méthode de QUICK.
Thèse Doct. Vet., Créteil, 1956.

123. - WRIGHT (S.) -
Physiologie appliquée à la médecine.
2e Ed. revue et corrigée, Flammarion médecine-science Ed., 1980.

De nombreuses références bibliographiques sont mentionnées dans les ouvrages suivants :

- BOURGEOIS (F.R.M.) - Les amino-transférases sériques chez le chien. (13).
- CORNELIUS (C.E.) - Biochemical evaluation of hepatic function in dogs (27).
- GOLSTON (R.T.) et Coll. - Hepatic function tests (48).
- KANEKO (J.) - Clinical biochemistry of domestic animals (71).
- SAUTET (J.) - Enzymologie sémiologique canine (112).